

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1969

THÈSE

N° 114

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Anne-Marie PICQUART

née le 24 Février 1944 à CHARLEVILLE (Ardennes)

Interne des Hôpitaux d'Amiens.

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LA REACTION LEPREUSE

(Signes, diagnostic, pathogénie, traitement).

Président : Mr DUPERRAT, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1969

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Anne-Marie PICQUART

née le 24 Février 1944 à CHARLEVILLE (Ardennes)

Interne des Hôpitaux d'Amiens.

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LA REACTION LEPREUSE

(Signes, diagnostic, pathogénie, traitement).

Président : Mr DUPERRAT, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	MM. N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.) KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
— — — — —	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales	Cochin LEGER (L.)
— — — — — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
— — — — — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
— — — — — Salpêtrière	SICARD (A.)
— — — — — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — — (Beaujon)	GAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOIS (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Brosa)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
— — — Bicêtre	DEPARIS (M.)
— — — Broussais	MILLIEZ (P.)
— — — Cochin	N...
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
— — — — — Pitié	DREYFUS (G.)
— — — — — Saint-Antoine	CONTE (M.)
— — — — — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
— — — — — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
Baudelocque	MERGER (R.)
Saint-Antoine	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	OFFRET (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	BREGEAT (P.)
Cochin	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	BROUET (G.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	MICHAUX (L.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	SÈZE (S. de)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	GAULTIER (M.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	JUDET (R.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	ABOULKER (P.)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE (R.)
Necker	LAPLANE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	DOMART (A.)
Sémiologie médicale (A. Chantin)	BOUVRAIN (Y.)
Lariboisière	RAMBERT (P.)
Pitié	WOLFROMM (R.)
Rothschild	POILLEUX (F.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMELING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phthisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque .	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur DUPERRAT

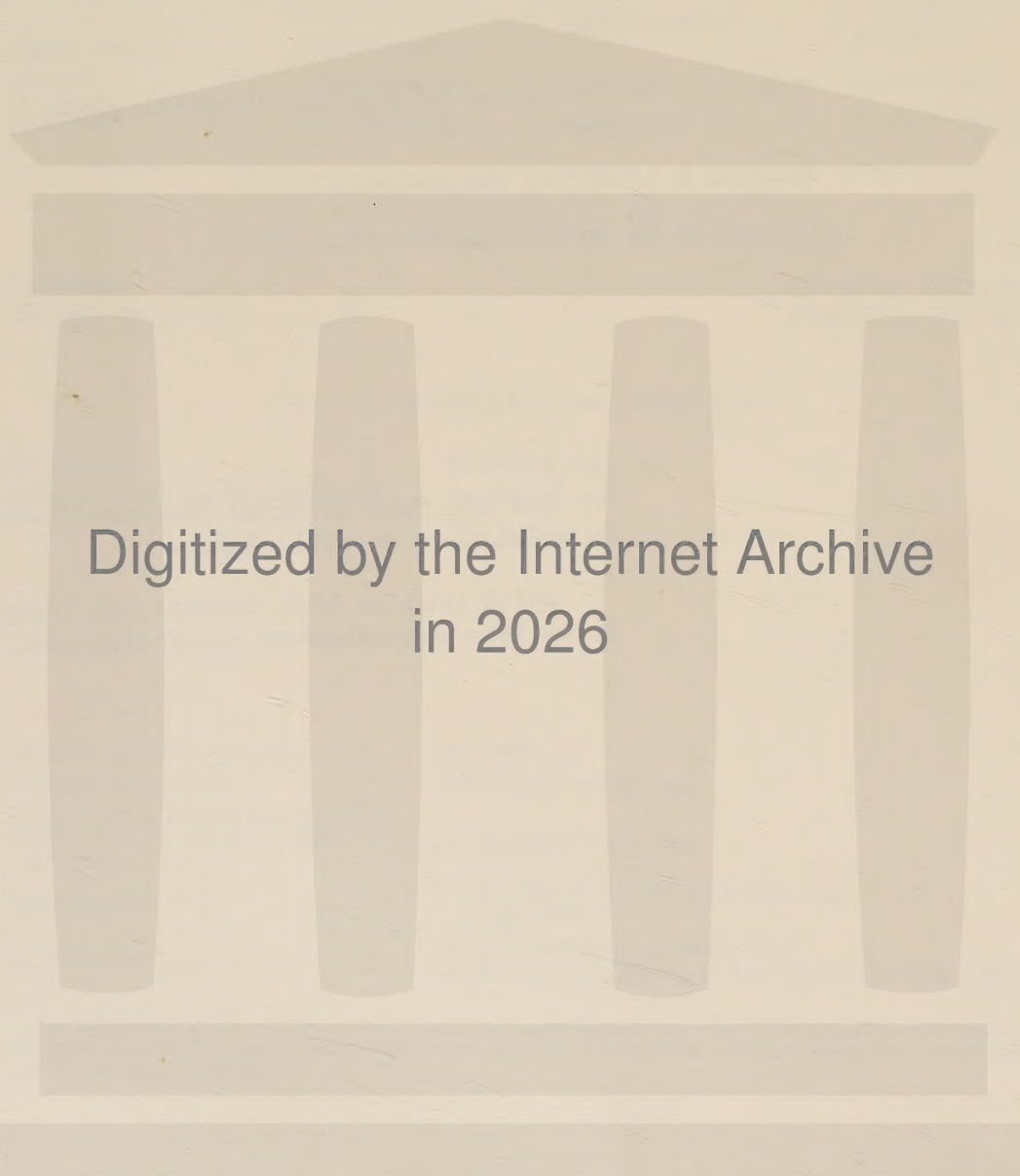
Titulaire de la Chaire de Clinique Dermatologique à la
Faculté de Médecine de Paris.

Médecin à l'Hôpital Saint-Louis.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de ma très respectueuse reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552226_0012

Au Médecin Général J. LANGUILLON.

Assistant des Hôpitaux des troupes de marine.

Directeur de l'Institut Marchoux.

Chef de la Section lèpre à l'O.C.C.G.E.

Qui me confia le sujet de cette thèse et me guida tout au long de son élaboration.

Qu'il soit assuré de ma gratitude et de ma grande admiration pour ses travaux et son enseignement.

En remerciement :

A mes Amis,

Membres de l'Institut Marchoux, et en particulier
ceux qui ont participé par leur travail à la
réalisation de cette thèse.

Abstract

La réaction lépreuse, encore appelée par de nombreux auteurs, Erythème Nouveau Lépreux, est un syndrome anatomo-clinique survenant généralement au cours du traitement d'une lèpre lépromateuse en évolution.

Traduisant une réaction particulière de l'organisme soumis aux produits de désintégration du bacille de Hansen, elle est généralement induite par un facteur déclenchant extérieur à la maladie, se manifeste par un ensemble de signes généraux et locaux accompagnés de modifications biologiques, et évolue différemment en durée et en intensité suivant le malade et la thérapeutique instituée.

Cette définition élimine donc :

- [illegible]

Déjà citée dans la littérature par R.WILLAM en 1798, la réaction lépreuse fut observée par de nombreux auteurs (W. DAECK et D.C. DANIELSON en 1848, LELOIR en 1886, LUTZ en 1887, BIDENKAP en 1889, L. BROCK en 1890, G.A. HANSEN et C. LOOFT en 1895, GLUCK en 1897, L. PHILIPPSON en 1899), mais qui n'évoquèrent l'Erythème noueux lépreux que sur un plan tout à fait secondaire, ne distinguant pas la réaction lépreuse des exacerbations de lépromes pré-existants.

La première description de "toxi-lépride-noueuse" revient à HALLOPEAU et GRANCHAMP en 1905, suivie de LEBOEUF qui en 1911 rapporte l'observation d'un "pseudo-érythème noueux d'origine lépreuse". Mais c'est au japonais MOSUKE MURATA que nous devons la première étude exacte de ce qu'il appela en 1912 "Erythema nodosum leprosum", dénomination toujours employée aujourd'hui malgré les vives controverses dont elle fut l'objet lors de sa publication. Le grand mérite de MURATA est en effet d'avoir été le premier à rapporter d'une façon aussi claire que détaillée les différents éléments symptomatiques et évolutifs de la réaction, en la replaçant tout à fait distinctement dans le cadre alors confus de la maladie de HANSEN.

Par la suite, les travaux de divers auteurs apportèrent des critiques légitimes et des précisions supplémentaires à l'oeuvre de MURATA (citons R.G. COCHRANE en 1947, MAURANDO en 1939, J.W. PEPLER et R. KOOLIJ en 1956, R.N. MIRANDA en 1956, MUIR, G. RAMU, A.M. ALONSO, E.P. BJUKING). Peu à peu, avec l'utilisation des sulfones dans le traitement de la lèpre, cette réaction prit de plus en plus d'importance et conduisit certains léprologues à se pencher sur son mécanisme.

Le but de cette thèse sera donc de rapporter les éléments du syndrome anatomoclinique en les distinguant d'un certain nombre de fausses réactions lépreuses, et à la lumière d'observations récentes, en particulier à l'INSTITUT MARCHOUX, d'essayer d'éclaircir quelques hypothèses concernant sa pathogénie et de là en déduire un certain nombre de données tant thérapeutiques que pronostiques.

I - ETUDE CLINIQUE

A - Signes généraux

L'éruption de l'érythème noueux lépreux est presque toujours accompagnée ou précédée pendant un ou deux jours d'un ensemble plus ou moins complet de signes généraux.

Parfois, lorsque les éléments apparaissent avec un certain retard, on note une rétrocession plus ou moins complète des signes généraux.

Le malade ressent une sensation générale de malaise réunissant, lorsque le tableau est au complet : asthénie, anorexie, insomnie, céphalées, sueurs, troubles gastro-intestinaux; à cet ensemble s'ajoutent souvent des myalgies profondes localisées en particulier au mollet et au bras, ainsi que des arthralgies atteignant préférentiellement les grosses articulations et pouvant même se compliquer d'épanchements en cas de réaction hyperfébrile.

Dans tous les cas ces signes prémonitoires s'accompagnent d'une fièvre élevée surtout au début de la réaction, mais avec des rémissions matinales rythmées par les variations nyctémérales de la congestion des nodosités. Elle est d'autant plus élevée que les éléments éruptifs sont ou seront plus nombreux et plus aigus. Parfois elle représente un des symptômes majeurs atteignant 40°, 41°,5, se doublant de frissons et ne subissant que des variations quotidiennes de 1°. Ailleurs elle est moins élevée, ne dépassant pas 38° et subissant certaines récurrences avec des alternances de journées d'apyrexie, chaque poussée fébrile correspondant à des poussées éruptives nouvelles suivies de chute en lysis.

B - Manifestations cutanées.

Elles sont à type d'érythème noueux.

A la suite des symptômes prémonitoires il apparaît, parfois brutalement en quelques heures ou parfois plus lentement, par poussées successives et s'étalant sur quelques jours, une éruption de nouures érythémateuses et brillantes, chaudes, tendues, douloureuses.

Chaque élément noueux est de volume variable, sa grosseur pouvant aller du grain de riz au pois ou à la noix. Profondément enchassé dans le derme mais mobile par rapport aux éléments ostéo-musculaires sous-jacents, il est recouvert d'un épiderme infiltré qui prend parfois l'aspect de peau d'orange. Unique, rares ou multiples, les nodules peuvent souvent se compter par centaines; ils sont d'autant plus nombreux que la réaction est plus intense et que les éléments sont plus aigus, pouvant confluer en larges placards et adoptant presque toujours une disposition symétrique.

Le plus souvent l'éruption est spontanément douloureuse puis le nodule ne devient sensible qu'à la pression; mais dans certains cas et plus particulièrement lorsque les éléments sont volumineux, le seul frôlement réveille des douleurs très vives rendant même pénible le port des habits ou le contact des draps.

C'est généralement au niveau de la face d'extension des bras et des avant-bras que les premiers éléments apparaissent, puis ils envahissent successivement la face antérieure des cuisses, le visage, les épaules, la poitrine, l'abdomen et le dos. Son atteints avec prédilection : les joues, le menton, les paupières, les faces d'extension des avant-bras, la face externe des bras, les faces antérieures des cuisses, les fesses. Mais contrairement à ce qui est classique dans l'érythème noueux tuberculeux, la région pré-tibiale n'est jamais atteinte.

Avant de subir leur involution les nodules sont sujets à des fluctuations nyctémérales parfaitement bien observées par W.H. JOPLIN : certains éléments subaigus perdent leur érythème le matin et le regagnent tous ensemble le soir suivant, disparaissant après quelques jours; ou bien il ne s'agit que de légères variations quotidiennes de taille et de rougeur qui peuvent durer des semaines et même des mois.

Dans les cas favorables même non traités, l'éruption se maintient deux à trois semaines puis les nouures se désinfilrent, s'affaissent et disparaissent, laissant à leur niveau une fine collerette de desquamation et souvent une hyperpigmentation, tandis que la douleur locale diminue pour s'estomper rapidement. Tous les éléments contemporains subissent en règle la même évolution, indépendamment des éléments correspondant aux autres poussées.

Lorsque les poussées sont subintrantes ou se suivent de très près, on peut observer un aspect multicolore caractéristique dû à la juxtaposition des teintes rose carminée, violacée et bistrée, elles-mêmes se rapportant à des éléments d'âge différent. Cet aspect est absolument pathognomonique de l'érythème noueux lépreux chez un lépreux et lorsqu'il est isolé il doit faire penser à la lèpre, surtout s'il est profus et s'il atteint tous les territoires électifs sus-cités. Ceci n'est malheureusement que peu visible sur les peaux très fortement pigmentées.

Lorsque les éléments sont très larges, ils peuvent être légèrement déprimés en leur centre et même prendre une teinte plus bistrée dont la disposition en cocarde est assez suggestive d'érythème polymorphe. Il semble que le mécanisme de cette disposition soit variable : Soit lors de l'extension centrifuge d'un nodule au cours d'une même poussée (HARTER cite à ce sujet une observation où la totalité de multiples éléments d'érythème noueux lépreux ont pris en quelques jours l'aspect typique d'un érythème polymorphé profus). Soit lors de récurrences locales in situ, où de nombreux nodules apparaissent en collier au pourtour de la trace pigmentée de l'élément initial involué.

Dans certains cas l'éruption peut persister longtemps et former au niveau des bras, des avant-bras et des cuisses des placards pseudo-érysipélateux infiltrés, érythémateux, chauds, douloureux, longs à guérir.

Ailleurs les nodules peuvent revêtir un aspect aigu très inflammatoire, prenant une teinte rouge vif et se recouvrant d'une vésicule suppurative centrale qui s'ulcère en éliminant un pus riche en bacilles de Hansen granuleux, avant de sécher et de s'expulser par desquamation

C'est l'érythème noueux lépreux nécrotique rappelant la lèpre lazarine et dont les cicatrices vont parfois jusqu'à la perforation à l'emporte-pièce. On peut en rapprocher la réaction à type d'érythème purpurique nécrosant cité par LATAPI au Mexique ou phénomène de LUCIO, encore que cet aspect n'ait jamais été rencontré en Afrique.

Enfin, citons pour être complet la survenue possible d'éléments larvés, très superficiels, non douloureux, ne s'accompagnant pas de phénomènes généraux, souvent très fugaces, disparaissant en quelques heures et parfois méconnus du malade. Décrits par certains auteurs comme des formes cutanées dégradées et non infiltrées de la réaction lépreuse, leur parenté avec cette dernière n'en reste pas moins pour autant contestée.

C - Manifestations Extra-Cutanées

Qu'elles soient accompagnatrices ou isolées (prenant dans ce cas la valeur d'équivalents), toutes les localisations non cutanées ne doivent pas surprendre si l'on admet que l'érythème noueux lépreux représente en fait l'extériorisation d'un processus unique, véritable réaction systémique tissulaire. Toutes ces manifestations, qu'elles soient cutanées ou extra-cutanées obéissent en général à un certain parallélisme clinique.

⌘

⌘ ⌘

a) La localisation nerveuse

est la plus fréquente de ces manifestations. FUJITA la cite dans 34,2 % des cas d'ENL, HARTER dans 21,6 % des cas, à l'Institut Marchoux nous l'avons observée dans le tiers des cas.

Parmi les nerfs les plus atteints citons la névrite du cubital, de loin la plus fréquente, celle du médian rarement absente, beaucoup plus rare est la localisation au sciatique poplité externe.

Cette atteinte nerveuse précède souvent l'éruption d'érythème noueux lépreux mais s'avère plus évidente au décours des crises, laissant persister une accentuation des paralysies, des anesthésies ou des amyotrophies; parfois elle n'apparaît même qu'après la sédation des lésions cutanées.

Quelquefois les névrites sont minimes, simple hypersensibilité du tronc nerveux sans modification de son calibre, de sa forme, de sa consistance; plus rarement, il s'agit d'un nodule douloureux survenant sur le tronc d'un nerf et pouvant conduire à des névrites hyperalgiques, le tronc nerveux devenant très gros, irrégulier, empâté, arrachant au moindre mouvement un cri de douleur au malade.

Certains auteurs ont publié une étude histologique des nerfs atteints, au sein desquels ils avaient trouvé des infiltrats de cellules spumeuses, des foyers de nécrose fibrinoïde avec d'assez nombreux polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ainsi que des bacilles granuleux : aspect microscopique sensiblement identique à celui que l'on observe au niveau des lésions cutanées.

Il semble enfin légitime de rapprocher des troubles nerveux suscités les oedèmes fréquents des pieds et surtout des mains, si l'on considère le lien qui unit l'apparition de phénomènes oedémateux à l'altération des plexus nerveux péri-vasculaires.

✠

✠ ✠

b) Les douleurs articulaires, déjà citées lors du syndrome général prémonitoire, se voient d'après HARTER et FUJITA dans 15 à 31 % des cas. Elles atteignent surtout les grosses articulations (coude et genou en particulier), se répétant souvent d'une manière stéréotypée aux mêmes endroits, allant même jusqu'à masquer par leur caractère hyperalgique la névrite sous-jacente topographiquement. Parfois elles s'accompagnent d'épanchements (hygromas du coude, de la tibio-tarsienne, hydarthrose du genou), la régression totale et sans séquelle ne se faisant en règle qu'avec la défervescence des éléments cutanés.

Aux douleurs articulaires on peut ajouter des rachialgies, beaucoup moins fréquentes, et dont la signification dans le cadre de la réaction lépreuse demeure un élément mineur.

A l'Institut Marchoux nous n'avons observé qu'un très petit nombre d'arthralgies, la plupart des douleurs étant en fait d'origine névritique.

✠

✠ ✠

c) Quelquefois l'éruption s'accompagne d'une tuméfaction prononcée des ganglions lymphatiques; cette éventualité est évaluée à 4,6 % par K. FUJITA, à 7,5 % par HARTER. Il s'agit presque toujours d'adénopathies crurales isolées survenant un ou deux jours avant l'éruption. De consistance habituellement molle ou gélatineuse, elles sont sensibles à la pression, formées d'un amas de ganglions hypertrophiés et de taille inégale allant du petit pois à l'oeuf de pigeon. Exceptionnellement ces adénites peuvent être très aiguës, exquisément douloureuses, avec augmentation de la chaleur locale et parfois véritable érythème de la peau sous-jacente, mais jamais elles ne passent à la suppuration. Les ganglions régressent avec la poussée mais ne disparaissent en général jamais complètement. Dans certains cas rares les adénopathies peuvent être généralisées, atteignant suivant un ordre de fréquence décroissante les régions inguinale, axillaire, humérale, épitrochléenne, prétragienne, sous-mentale et même juxta-costale.

La ponction des ganglions douloureux chez les malades en réaction a démontré la simultanéité d'évolution des lésions ganglionnaires et cutanées, en enregistrant aux deux points une négativité bactériologique pendant la phase aiguë de la poussée, et la réapparition des bacilles lors de la défervescence.

✠

✠ ✠

d) L'hépatosplénomégalie est presque toujours retrouvée lorsqu'on la recherche, principalement dans les formes fébriles (40 % des cas d'après J.I. CHALA). Cependant il ne faut pas négliger le fait, que chez des malades appartenant à des zones géographiques particulièrement impaludées et multiparasitées, la découverte d'une hépatosplénomégalie ne présente pas de valeur pathognomonique de réaction lépreuse. Il n'en reste pas moins que les premières ponctions-biopsies réalisées au cours d'ENL montrèrent une infiltration de leucocytes polynucléaires au sein des foyers de cellules spumeuses dans les espaces de Kiernan.

✥

✥ ✥

e) Dans le cadre des manifestations musculotendineuses il faut d'abord citer des myalgies profondes du mollet qui se rencontrent presque constamment, en particulier au début des poussées. D'autres manifestations assez rares passent cependant inaperçues si on ne les recherche pas, il s'agit de douleurs tendineuses des muscles de l'avant-bras, l'apparition de myosites nodulaires douloureuses des muscles couturier, vaste interne et quadriceps, disparaissant sans trace en une quinzaine de jours et suivant exactement l'évolution des nodosités de la réaction lépreuse.

✥

✥ ✥

f) Souvent le malade en poussée accuse des douleurs des globes oculaires ou seulement une simple sensation de corps étranger. Parfois une photophobie plus ou moins intense s'installe, marquant l'apparition d'une uvéite antérieure ou postérieure dont la sévérité peut aller jusqu'à la destruction de l'oeil en quelques jours.

L'apparition d'iridocyclite chez un malade en réaction lépreuse semble particulièrement caractéristique, encore que HARTER n'ait pas retrouvé ce signe avec une grande fréquence chez ses malades Sud-Vietnamiens.

Il faut cependant admettre avec UCHIDA et FUKUSHI la présence histologique d'infiltrats à polynucléaires et à bacilles dégénératifs, au niveau de l'iris et de procès ciliaires d'uvéite contemporains d'érythème noueux lépreux.

✥

✥ ✥

g) Parmi les manifestations glandulaires accompagnant la réaction :
l'orchite est de loin la plus fréquente et de haute valeur diagnostique. Rencontrée dans presque tous les cas de lèpre lépromateuse où elle peut aller jusqu'à l'atrophie progressive du ou des testicules, elle revêt dans l'érythème noueux lépreux une forme très aiguë notée avec moins de fréquence cependant que chez les malades lépromateux non réactionnels.

Les poussées gynécomastiques sont également fréquentes. La masse glandulaire durcit et devient sensible en même temps qu'elle augmente de volume, avec ou sans participation mamelonnaire. Le processus s'accroît à mesure que les poussées se répètent, pouvant laisser persister à titre de séquelle une déformation morphologique de la glande.

Citons également la parotidite, beaucoup plus exceptionnelle.

✥

✥ ✥

Enfin d'autres atteintes accompagnatrices mais plus rares furent publiées :

- D'éventuelles diarrhées aiguës associées à des troubles gastro-intestinaux prémonitoires banals. Elles surviennent le plus souvent à l'occasion de poussées suraiguës hautement fébriles, pouvant simuler par l'intensité de leur caractère douloureux un syndrome abdominal.

L'autopsie de malades morts en crise aiguë d'E.N.L. avec diarrhée profuse a montré la présence d'ulcères nécrotiques le long de la paroi du gros intestin.

- Exceptionnellement rencontrés sont les nodules d'érythème noueux sur les muqueuses pharyngiennes et nasales entraînant des épistaxis, signe en apparence banale mais dont il ne faut pas négliger la valeur.

D - Equivalents réactionnels.

Certaines manifestations extra-cutanées de la réaction lépreuse, lorsqu'elles surviennent isolément et en dehors de tous signes généraux et cutanés chez un lépreux lépromateux, ont la même valeur pathognomonique et sont appelés pour cette raison "équivalents réactionnels".

La plus fréquente de ces manifestations est la névrite réactionnelle, en particulier celle du cubital due à l'hypertension intra-tronculaire oedémateuse souvent considérable au passage du nerf dans le canal épithro-chléo-olécranien, pouvant entraîner une dégénérescence nerveuse si le traitement chirurgical se fait attendre (endoneurolyse).

Viennent ensuite les arthralgies des petites articulations métacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes; LANGUILLON cite à ce sujet des malades qui après avoir présenté cette complication réactionnelle pendant plusieurs années, ont conservé une sclérodermie au niveau de la main avec raideurs articulaires et déformation des doigts.

L'orchite et l'irido-cyclite, s'ajoutent à la névrite et aux arthralgies pour compléter la liste des équivalents réactionnels.

Dans le cadre de la Réaction Lépreuse nous remarquons, en Afrique où la névrite est de loin l'équivalent réactionnel le plus couramment rencontré, dix névrites pour cent érythèmes noueux lépreux. Cependant la valeur à accorder à ces équivalents n'est pas négligeable, si l'on songe que l'atteinte isolée d'un organe à titre d'équivalent réactionnel est généralement beaucoup plus aiguë que l'atteinte du même organe au cours de l'érythème noueux lépreux, laissant courir le risque grave de séquelles irréversibles : paralysies, sclérodermies, atrophie testiculaire, cécité.

II - SIGNES BIOLOGIQUES

Une polynucléose aux environs de 20 à 30.000 a toujours pu être notée chez les malades atteints de réaction lépreuse, ainsi qu'une élévation particulière de la vitesse de sédimentation souvent supérieure à 100 dès la première heure. Toutefois si cette dernière signe avec certitude la présence d'un état inflammatoire, elle garde l'inconvénient de n'être pas d'une sensibilité absolue pour pouvoir être utilisée comme critère biologique de l'érythème noueux lépreux, puisque son élévation dépend de l'association de nombreux facteurs possibles : citons les parasitoses diverses, le paludisme, les troubles nutritionnels rencontrés avec une grande fréquence dans les régions où sévit l'endémie lépreuse, la grossesse, l'âge, le sexe; ceci conduisit donc la plupart des auteurs à rechercher d'autres éléments biologiques plus caractéristiques de la réaction lépreuse et tout particulièrement la "C Reactive Protéïn".

SE

SE SE

C'est en 1930 que, pour la première fois, TILLET et FRANCIS ont mis en évidence dans le sérum de certains malades la "C Reactive Protéïn". Il s'agit d'une protéine tout à fait différente des autres protéines sanguines, formée dans l'organisme chaque fois qu'il y a infection ou inflammation aiguë.

De type intermédiaire entre les A 2 et B globuline, sa facilité de précipitation par le polysaccharide C du pneumocoque lui valut le nom de protéine C. Sa mise en évidence dans les états inflammatoires paraît devoir jouer un rôle dans l'appréciation de leur diagnostic et surtout de l'évolution et de la valeur des thérapeutiques utilisées, sans pour cela retirer la moindre valeur aux critères biologiques habituellement utilisés, tels la numération globulaire, la vitesse de sédimentation, l'électrophorèse. Il semblait donc logique de la rechercher chez les malades atteints de réaction lépreuse.

LANGUILLON comme E. MONTESTRUC, ayant l'un et l'autre étudié les perturbations inflammatoires observées chez des lépreux de Bamako et de Fort de France, et tout particulièrement les lépromateux en réaction, en vinrent à un certain nombre de conclusions concernant la C. Réactive Protéin. Ils remarquèrent en effet que la présence de CRP chez un malade lépreux signalait toujours un état inflammatoire aigu, l'état réactionnel étant presque le seul cas de lèpre au cours duquel on constatait cette présence anormale. Chez la plupart des lépreux non réactionnels au contraire, la protéine C était absente du sérum.

Chez tous les malades réactionnels qui présentaient une élévation anormale de la vitesse de sédimentation, la présence d'un taux élevé de CRP était simultanée, alors que la positivité de la "C" Réactive Protéin" chez d'autres malades (réactionnels authentiques) ne s'accompagnait pas forcément de modifications pathologiques de la sédimentation.

Sous l'effet du traitement hormonal enfin, le taux de CRP diminuait considérablement.

On avait tout lieu de penser que la présence de protéine C dans le sérum de lépreux non réactionnels devait faire craindre chez ces derniers l'apparition de réaction lépreuse et commander une certaine prudence dans la posologie du traitement, et que la disparition de la C Réactive Protéin du sérum du malade était un critère de guérison certain.

Citons pour être concret un exemple parmi bien d'autres publié à l'Institut Marchoux : celui de A.SOW qui présentait une réaction lépreuse sévère avec température à 39°,5, érythème noueux généralisé, douleurs spontanées et provoquées des cubitaux.

Les signes biologiques de début étaient :

- vitesse de sédimentation : 140 - 147
- C Reactive Protein : +9
- AI et B2 globulines : 7 % et 15 %.

Traité par une série d'émétiques le malade s'est amélioré et au 15^e jour les signes généraux, cutanés et locaux ont disparu. Si la vitesse de sédimentation était encore élevée (130-137), la C Réactive Protéin devenait nulle et les AI et B2 globulines ne s'élevaient plus qu'à 4 et 8 %.

On peut donc dire d'après ce qui précède que l'intérêt de la recherche de la CRP dans la réaction lépreuse est triple, puisqu'elle permet de prévoir l'éventualité d'une réaction chez un malade lépromateux, de suivre l'évolution de la réaction, d'affirmer la guérison ou de prévoir une rechute, tout malade réactionnel guéri cliniquement mais conservant une positivité de la C réactive Protéin devant encore être considéré comme réactionnel.

A côté de cet élément biologique majeur d'autres modifications sérologiques ont été recherchées chez les malades atteints d'érythème noueux lépreux.

Si l'uricémie et la fibrinémie sont nettement augmentées chez les malades réactionnels elles le sont encore d'avantage chez certains malades tuberculoïdes, ce qui élimine l'intérêt de leur retenue dans le cadre de la réaction lépreuse.

Le test de Waaler Rose par contre, ne s'avère anormalement positif que chez les malades atteints d'érythème noueux lépreux mais sans toutefois revêtir la rigueur et la précision de la C Reactive Protein.

Quand à l'électrophorèse du sérum du malade réactionnel, elle associe une élévation nette des globulines à une baisse ultérieure du taux de ces dernières parallèlement à la guérison de la réaction.

Enfin les modifications du métabolisme des hydrates de carbone sont également fréquentes au début de la réaction; dans un grand nombre de cas on retrouve une hyperglycémie sans glycosurie qui proviendrait sans doute d'un dysfonctionnement hépatique, lequel se traduit, en dehors de l'hépatomégalie douloureuse retrouvée chez nombre de malades, par la présence de sels et pigments biliaires dans les urines.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le prélèvement biopsique d'un élément nouveau montre à l'examen histologique et après coloration particulière des modifications cellulaires et chimiques localisées avec prédilection (tout au moins à un stade précoce de l'évolution de la nouure), au confins du pannicule adipeux et de la partie profonde de l'hypoderme, d'où le nom de "panniculite nodulaire lépreuse" attribuée par PEPLER à cet aspect microscopique.

Il s'agit d'un granulome inflammatoire riche en neutrophiles et en éosinophiles, auquel se joint un certain nombre de mastocytes. Le granulome, visible dès les premières heures de l'apparition de la nouure, s'accroît progressivement pour atteindre un pic quantitatif aux environs de la 48^e heure, puis commence à décroître à partir de la 72^e heure. A mesure que disparaissent les polynucléaires, témoins d'un processus inflammatoire aigu, et les mastocytes, d'autres éléments les remplacent dont la proportion croissante marquera l'entrée dans la phase chronique de l'inflammation : ce sont des lymphocytes, des plasmocytes, des histiocytes. Par la suite, à partir du 10 au 12^e jour, les lésions en évolution vont former des aires de granulation avec fibrose et épaissement du tissu conjonctif périlobulaire entourant les lobules graisseux.

Au voisinage de ces plages inflammatoires comme dans les régions périvasculo-nerveuses, on retrouve constamment des restes du bacille de Hansen sous forme de globi éclatés ou de bacille granuleux dégénérés.

Les vaisseaux hypodermiques et immédiatement sous-cutanés ne sont pas sans payer, eux-aussi, leur tribut au processus inflammatoire.

Bien que l'atteinte veineuse se rencontre de façon plus courante que celle des artérioles et des artères, dans tous les cas on observe au stade précoce une infiltration oedémateuse de la paroi avec gonflement de l'endothélium; parfois même l'oedème s'accompagne-t-il d'un afflux intrapariétal de neutrophiles et d'éosinophiles. Parallèlement au passage à la chronicité des foyers d'inflammation aiguë, on assiste à une diminution de l'oedème et de l'épaississement endothélial qui n'est pas sans laisser parfois, à titre de séquelles, des phénomènes d'endartérite, d'angéite proliférative, de phlébite oblitérante. Les veines ou artères touchées demeurent entourées de fibres avec épaississement de la paroi du vaisseau et rétrécissement de sa lumière, tandis que l'espace périvasculaire s'entoure du granulome de type cicatriciel décrit précédemment.

Les filets nerveux situés au voisinage des lésions sont le siège de modifications lépreuses authentiques mais n'ont pas vraiment partagé la réaction inflammatoire visible dans les autres parties du tissu nouveau. Bien que les aires périneurales soient infiltrées de nombreuses cellules lépreuses contenant des bacilles, les cellules inflammatoires sont absentes du tissu nerveux proprement dit.

Dans certains cas rares de réaction noueuse particulièrement aiguë, les phénomènes inflammatoires, loin de se localiser au niveau de la partie profonde de l'hypoderme, peuvent se collecter et s'étendre à toute l'épaisseur de l'hypoderme, envahir le derme et même se rompre à l'épiderme en laissant s'écouler un pus jaune franc, non fétide, riche en bacilles de Hansen dégénérés mais dépourvu de tout autre germe.

Enfin le tissu conjonctif extracellulaire subit lui aussi un certain nombre de remaniements à mesure de l'évolution de l'élément réactionnel : à l'abondance des fibres réticulées riches en muco-polysaccharides qui régresse parallèlement à l'inflammation aiguë, fait suite une augmentation de l'activité fibroblastique et du nombre des fibres collagènes.

L'étude histologique des éléments extra cutanés touchés par le processus réactionnel a montré les mêmes modifications, tant en ce qui concerne les adénopathies que l'iridocyclite ou les atteintes glandulaires.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les notions cliniques et paracliniques que nous venons de rassembler nous conduisent à résumer succinctement les éléments essentiels qui permettent de poser le diagnostic de Réaction Lépreuse.

Ne survenant de par sa définition qu'au cours d'une lèpre lépromateuse, elle est marquée par la survenue d'une éruption cutanée de nouures au niveau de zones cutanées particulières, accompagnées d'un cortège de signes généraux fébriles et d'atteintes extra-cutanées localisées; les examens biologiques permettent de déceler un état inflammatoire aigu dont le témoin le plus fidèle demeure la présence de C Réactive Protéine dans le sérum du malade. Quelle que soit la gravité des symptômes observés, la Réaction Lépreuse entre dans le cadre des complications de la maladie.

Pour nous, seul doit être considéré comme état réactionnel le syndrome ainsi défini, ce qui élimine certains phénomènes longtemps confondus avec l'Erythème Noux Lépreux mais absolument différents du point de vue clinique et pathogénique, phénomènes que nous rapporterons ici sous le terme "d'états pseudo-réactionnels".

De ces quatre pseudoréactions, deux représentent une étape évolutive de la maladie :

- a) L'infiltration lépromateuse aiguë (de signification péjorative),
- b) l'exacerbation aiguë tuberculoïde (pronostic favorable).

Deux constituent au contraire une mutation dans le cadre de la maladie :

- a) La lèpre tuberculoïde réactionnelle (péjorative).
- b) La pseudo-exacerbation réactionnelle (favorable).

A - L'infiltration lépromateuse aiguë.

Décrite par JEANSELME sous le nom de "Fièvre Lépreuse", et appelée à tort "Réaction Lépreuse" par de nombreux auteurs, elle représente en tant que poussée évolutive une aggravation de la maladie.

Caractérisée cliniquement par une accentuation du volume et l'extension des lèprômes qui prennent un aspect érythémateux, elle se traduit anatomiquement par une aggravation des lésions préexistantes; augmentation du contenu bacillaire des cellules de Virchow, congestion, turgescence des vaisseaux, oedème, infiltration cellulaire.

Le début en est plus ou moins insidieux et progressif, les signes généraux sont parfois sévères : fièvre hectique, état général très atteint, ostéoarthralgies, douleurs névritiques.

On observe souvent une orchite mono ou bi-latérale, iridocyclite, hépatosplénomégalie, parfois même gynécomastie. Au laboratoire on retrouve des bacilles dans la peau, le mucus nasal et souvent même dans le sang, traduction par là d'un phénomène septicémique.

Sans traitement l'évolution vers l'aggravation est la règle; la régression, lorsqu'elle a lieu, est lentement progressive.

Telle que nous décrivons l'infiltration lépromateuse aiguë, il s'agit beaucoup plus d'une poussée évolutive fébrile de la lèpre que de l'intercurrence d'un phénomène nouveau, tel l'érythème noueux lépreux en tant qu'il est marqué par l'apparition d'éléments cutanés de nature différente, s'inscrivant dans un tableau inflammatoire de type nouveau. On conçoit donc que devant les progrès de la thérapie anti-hansénienne ces poussées aiguës soient peu fréquentes de nos jours, et il est de fait constaté que cette aggravation lépreuse se rencontre rarement chez des malades correctement traités, élément différentiel de plus avec la réaction lépreuse comme nous le verrons au chapitre de la pathogénie.

B - L'exacerbation aiguë tuberculoïde.

C'est un phénomène qui apparaît au début d'un traitement sulfoné ou sulfamidé chez un malade tuberculoïde.

Son début est progressif, les lésions pré-existantes montrent des bords érythémateux légèrement infiltrés et saillants. L'érythème peut également occuper l'ensemble de la lésion, donnant un aspect rouge vineux ou rose à toute sa surface, ou au contraire être maximale sur les bords et décroître vers le centre, engendrant alors une image en cocarde.

Hormis quelques douleurs névritiques parfois retrouvées il n'y a pas de signes généraux. Ni fièvre, ni atteinte de l'état général, ni leucocytose, la bacilloscopie demeure négative tandis que la lépromino-réaction de Mitsuda conserve sa positivité.

Seules les circonstances de survenue sous l'effet du traitement pourraient faire discuter une réaction lépreuse, dont l'analogie avec l'exacerbation aiguë tuberculoïde n'en demeure pas moins fort lointaine. Cette dernière représente d'ailleurs une étape favorable dans l'évolution de la maladie : nous avons en effet remarqué que les malades qui présentaient cette complication s'amélioraient par la suite rapidement.

C - La lèpre tuberculoïde réactionnelle.

Elle représente un état de mutation au cours de l'affection. Apparaissant le plus souvent comme première manifestation de la maladie, elle peut évoluer à partir d'une forme indéterminée, plus souvent d'une forme tuberculoïde.

Le début, rapidement progressif, est marqué par la survenue de lésions polymorphes : tubercules, papules, plaques, éléments érythrodermiques. De coloration rouge vineux, elles ont un relief infiltré à bords nets et à pic, une consistance molle et succulente.

Il n'y a pas de tendance à la résolution centrale, assez souvent l'épiderme est squameux. Ces lésions peuvent se retrouver sur tout le corps mais leur siège d'élection a une prépondérance pour :

- le front, les arcades sourcillières, les pommettes, le nez, les sillons naso-géniens.

Les névrites sont très fréquentes, parfois même on observe des obcs du nerf. Il existe souvent des arthralgies accompagnées d'oedème péri-articulaire siégeant souvent aux poignets et aux mains. Quant aux signes généraux, ils sont rarement très importants : tout au plus peut-on noter un état subfébrile, un certain amaigrissement, un malaise général discret.

La structure histologique des lésions est de type tuberculoïde, c'est-à-dire qu'elle montre des amas centrés par des cellules épithélioïdes auxquelles se surajoute de l'oedème et une tendance à la vacuolisation des réticulocytes qui constituent l'infiltrat. Les bacilles apparaissent en amas dans les lésions mais sont très rares et même absents dans la peau saine et le mucus nasal; la lépromino-réaction est douteuse ou négative.

Cette forme qui appartient au groupe interpolaire peut, selon l'évolution de l'état immunitaire, régresser vers la catégorie tuberculoïde ou "blanchir" sous l'effet du traitement.

Dans un certain nombre de cas cependant la réaction de Mitsuda devient franchement négative et les bacilles se multiplient; après un stade frontière voisin des formes Bordeline et para-lépromateuse la maladie évolue vers le pôle lépromateux pur, lequel est également annoncé par des signes généraux plus marqués, de la fièvre, des ostéo-arthralgies.

On peut donc bien parler de mutation devant ce changement de polarité dû à une modification de la résistance du sujet vis-à-vis de la maladie, mutation dont on conçoit aisément le caractère péjoratif pour l'évolution ultérieure.

D - La Régression Tuberculoïde ou pseudo exacerbation réactionnelle.

D'observation très rare, elle survient brusquement chez certains malades lépromateux dans la période de régression de leur maladie.

L'état général est souvent touché : déjà pendant la période précédant l'apparition des manifestations aiguës la température s'élève, oscillant entre 38° et 39°5; les malades se plaignent de céphalée, de courbatures, d'insomnie, de fourmillements au niveau des mains et des pieds.

Puis survient, toujours brutalement, la phase réactionnelle aiguë; les lésions cutanées deviennent érythémateuses prenant parfois une teinte rouge foncée, elles sont tendues, brillantes, d'aspect érysipélateoïde se couvrant parfois d'ulcérations. Les troncs nerveux, en particulier le cubital, le médian, le sciatique poplitée externe, s'hypertrophient, tandis que le névrite entraîne des fourmillements, des douleurs spontanées et provoquées (parfois à type de brûlure), des oedèmes, des parésies des intrinsèques, début de griffe cubito-médiane, et des parésies des muscles de la loge antéro-externe de la jambe ébauchant un pied tombant.

Après plusieurs semaines d'évolution, moins si la corticothérapie s'associe au traitement spécifique, apparaît la phase régressive. On assiste à la désinfiltration des lésions cutanées dont la bordure devient plus nette, les troncs nerveux se désinfilrent également, les fourmillements et les douleurs diminuent puis disparaissent, les parésies rétrocedent.

Aussi bien dans le mucus nasal que dans le suc dermique les bacilles de Hansen prennent un aspect granuleux puis disparaissent plus ou moins rapidement, généralement en 2 à 3 mois. Exceptionnellement des bacilles rares et granuleux ont encore été trouvés dans le suc dermique vingt trois mois après le début du traitement alors que le mucus nasal avait été négativé au 4è mois, mais ils disparurent au vingt cinquième mois.

Chez tous les malades l'image histologique des nouvelles lésions montre des cellules épithélioïdes disposées en nodules avec parfois, noyées dans l'oedème, des plasmocytes et des histiocytes.

Les bacilles peu nombreux, isolés ou en amas, se retrouvent parfois dans les cellules épithélioïdes et même dans les cellules géantes.

Quant à la lépromino-réaction de Mitsuda, toujours négative avant et pendant la phase aiguë, elle se positive plus ou moins fortement pendant la phase régressive.

Cet état réactionnel réalise donc, comme on le voit d'après les examens histologiques, le passage d'une forme anergique puisqu'elle survient chez un malade lépromateux, à une forme allergique secondaire avec raréfaction des bacilles et positivation du Mitsuda, tournant immunologique favorable qu'il n'est pas superflu de qualifier de mutation. On l'observe uniquement chez des malades lépromateux traités par une thérapeutique anti-hansénienne active, mais malheureusement de façon beaucoup plus rare que ne le laisserait espérer la conduite habituelle du traitement, ce qui conduit à s'interroger sur les raisons de l'éventualité de cette transformation.

Il semble en effet, et nombre d'auteurs s'accordent pour avancer cette hypothèse (citons en particulier CHAUSSINAND, LANGUILLON) que certains malades, bien que leur maladie prenne ou ait déjà pris une orientation maligne, n'opposant aucune résistance immunologique au processus infectieux, ces malades conservent cependant un potentiel latent de résistance à la limite de l'activité, et capable de s'extérioriser à la faveur d'un traitement efficace. Or les observations récentes n'ont jamais laissé paraître qu'un traitement anti-hansénien, si actif soit-il, put opérer une transformation tuberculoïde chez un malade lépromateux indiscutable. Il faut donc admettre que les malades susceptibles de subir une telle régression sont en fait des lépromateux d'un type particulier que nous appelons pour cette raison "para-lépromateux".

Il semble utile de rappeler ici pour plus de clarté, la classification immunologique de la lèpre grâce à laquelle nous parviendrons à une meilleure compréhension de ces phénomènes.

Elle reconnaît deux types polaires essentiels :

- a) le type lépromateux : le malade ne possède aucune résistance vis-à-vis du bacille de Hansen, ce dernier envahit tous les téguments, la réaction de Mitsuda est négative.

- b) le type tuberculoïde : la résistance du malade vis-à-vis de sa maladie est authentique et stable; on ne lui trouve pas de bacilles de Hansen, la réaction de Mitsuda est positive.

Entre ces deux formes extrêmes s'échelonnent toutes les formes intermédiaires que l'on classe suivant la qualité de la résistance du sujet en :

1 - Lèpre paratuberculoïde :

C'est celle qui se rapproche le plus de la forme polaire tuberculoïde : la résistance est présente mais susceptible de disparaître, la lépromino-réaction de Mitsuda est positive, signant une allergie que confirme d'ailleurs la présence de cellules épithélioïdes, il n'existe pas de bacille de Hansen.

2 - Lèpre tuberculoïde réactionnelle :

Sous l'effet de la décroissance de la résistance, la réaction de Mitsuda tend à devenir douteuses tandis que les cellules épithélioïdes subissent une involution oedémateuse, les bacilles font leur apparition au niveau des lésions cutanées.

3 - La lèpre Bordeline :

La résistance du sujet n'existe plus, la réaction de Mitsuda se négative. Les bacilles nombreux et en amas, disséminés aussi bien dans le mucus nasal que dans le suc dermique, cohabitent au voisinage de grands histiocytes polygonaux et de cellules de Virchow à l'état d'ébauche, annonçant par leur présence la proximité de la forme lépromateuse.

4 - La lèpre paralépromateuse :

Il n'existe aucune résistance apparente comme en témoigne la négativité de la réaction de Mitsuda; le malade ne se distingue en rien d'un malade lépromateux dans sa pathologie clinique et paraclinique : les bacilles sont disposés en globi dans les cellules spumeuses de Virchow qui signent l'anergie présente.

Mais il existe un potentiel de résistance, une forme "immunogène" qui, en se matérialisant sous l'effet du traitement, entraîne et explique cette possibilité de régression anergique vers un état immunitaire allergique.

✥

✥ ✥

A côté de ces quatre ensembles anatomocliniques bien différents, on vient de le voir, de la réaction lépreuse, il semble souhaitable de ne pas négliger un phénomène bien distinct de par sa définition : le phénomène de LUCIO, état réactionnel qui est à la lèpre de LUCIO ce qu'est l'érythème noueux lépreux à la lèpre lépromateuse.

Sa définition en fait un épisode aigu érythématopurpurique suivi de nécrose et dépourvu de nodules, qui ne s'observerait que chez les populations d'Amérique Centrale. Il survient après deux à quatre ans d'évolution sans incident d'une lèpre "lépromateuse diffuse pure primitive" de la classification mexicaine, ce qui correspond dans notre classification à la forme lépromateuse; et dans le cadre de celle-ci, il toucherait avec prédilection les malades ayant une tendance particulière à l'érythème noueux lépreux.

Sa symptomatologie est marquée par une éruption cutanée d'éléments évoluant par poussée et atteignant successivement les jambes, les mains, les avant-bras, les cuisses, les bras, tandis que le tronc et le visage sont toujours respectés.

Chaque élément passe par différents stades évolutifs mais peut, selon les cas, ne pas dépasser un stade de début ou au contraire subir toute l'évolution d'un bout à l'autre.

Ces différents stades comprennent successivement :

- 1 - Une simple macule rose diffuse, non douloureuse spontanément mais sensible à la pression avec légère sensation de cuisson.
- 2 - Les contours de cette macule se précisent en s'entourant d'une auréole érythémateuse prenant un aspect en carte géographique.

- 3 - La partie centrale noircit et se décolle, laissant s'écouler une sérosité translucide.
- 4 - A la tache fait suite une phlyctène puis une escharre brune et sèche qui tombe en quelques jours, laissant derrière elle une ulcération à l'emporte-pièce.
- 5 - En quelques semaines l'ulcération se comble d'un tissu fibreux produisant une cicatrice déprimée, rétractile, étoilée.

Quand les poussées se répètent elles peuvent devenir subintrantes et entraîner peu à peu une dégradation de l'état général conduisant à une mort rapide, dans un tableau de cachexie fébrile accompagnée parfois d'entérite aiguë due à des ulcérations de tout le tube digestif.

L'analyse histologique des lésions cutanées montre, au niveau de l'épiderme, une zone de nécrose limitée par un clivage sous-épidermique. Au niveau des 3 couches du derme se répartissent de petits nodules composés d'un infiltrat lymphohistiocytaire contenant des cellules de Virchow et des bacilles de Hansen isolés ou en globi. Ces nodules se localisent de préférence au niveau des vaisseaux et touchent plus particulièrement les artérioles, réalisant dans un premier stade un manchon périvasculaire, secondairement une endartérite par infiltration progressive de l'adventice à l'intima et obstruction progressive de la lumière du vaisseau.

En fait, si le phénomène décrit par LUCIO ne se rencontre qu'en Amérique Centrale et n'associe jamais de nouures à sa symptomatologie, certains auteurs mexicains admettent la possibilité, bien que rarissime, d'érythème noueux lépreux contemporain d'un phénomène de LUCIO. HARTER au Sud-Vietnam, rapporte des observations de formes particulièrement graves d'érythème noueux lépreux, dont certains nodules avaient évolué vers une escharre suivie d'ulcération et d'une cicatrice étoilée identique à celles du phénomène de LUCIO. L'évolution rappelait dans certains cas la cachexie adynamique décrite par LUCIO, ailleurs tout rentrait dans l'ordre sans récurrences autres que des poussées de réaction lépreuse ordinaire.

Pour plus de clarté nous rapportons dans le tableau qui suit quelques éléments de diagnostic différentiel entre le phénomène de LUCIO et l'ENL nécrotique observée par HARTER.

	<u>Forme escharrotique d'ENL</u>	<u>Phénomène de LUCIO</u>
Survenue	Lèpre lépromateuse à éléments figurés.	Lèpre lépromateuse diffuse pure primitive.
Début	Au niveau de nodules d'ENL	Macules rosées
Siège	Electif au visage et aux membres	Epargne le visage et le tronc.
Sensibilité ...	Nouures très douloureuses	Sensibilité discrète au début.
Evolution	Ulcération profondes suivies de cicatrices fibreuses.	Ulcérations plus superficielles faisant place à une cicatrice atrophique.
Lésions	Griffe cubitale fréquente	Griffe cubitale rare.
Extra-cutanées.	Lésions oculaires possibles	Pas d'atteinte oculaire
Bacilloscopie ..	Peau : BH en dégénérescence	BH nombreux en globi.
	N : presque toujours négatif ..	Rhinite lépromateuse positive.
Histologie	Panvascularite profonde veineuse.. de préférence.	Vascularite plutôt artérielle, touchant des vaisseaux plus superficiels.

Peut-on donner le nom de phénomène de LUCIO dont le cadre a été strictement délimité au Mexique, à une manifestation ulcéreuse et escharrotique d'érythème noueux lépreux ? Nous ne le pensons pas car on peut remarquer que les principaux caractères de ces deux aspects de lèpre s'opposent à peu près point par point, ce qui n'enlève rien au parallélisme : phénomène de LUCIO, lèpre de LUCIO, Réaction lépreuse, lèpre lépromateuse évoqué au début de ce paragraphe.

PATHO GENIE

En introduction à cette thèse, nous avons défini le phénomène de réaction lépreuse en invoquant, à l'occasion d'un facteur déclenchant extérieur à l'individu, une réaction particulière de l'organisme soumis aux produits désintégration du bacille de Hansen.

L'incidence de ce facteur déclenchant sur une diminution de la résistance du sujet est presque unanimement admise, sans pour autant lever la part d'inconnu qui enveloppe la pathogénie de l'érythème nouveau lépreux.

Plusieurs hypothèses ont été avancées mais aucune ne suffit encore à expliquer la totalité du phénomène réactionnel : sans s'exclure toutefois les unes des autres chacune d'elle apporte des éléments reflétant la complexité du mécanisme intime de la réaction, mais dont la complémentarité permettra peut-être, avec les progrès de nos connaissances dans les domaines de l'immunologie et de l'endocrinologie, d'aboutir à une synthèse constructive.

■

■ ■

Rappelons tout d'abord la théorie septicémique de diffusion par le sang des bacilles de Hansen à partir d'un foyer localisé, puis formation de foyers secondaires.

Cette hypothèse de métastase sanguine évoquée surtout au siècle dernier mais reprise récemment par ORBANEJA et PEREZ, suffit certainement à éclaircir la pathogénie des poussées d'aggravation de lèpre lépromateuse d'une façon générale : poussée évolutive focale suivie de pullulation bacillaire, puis dissémination hématogène avec éclosion de foyers secondaires entraînant une réaction de lutte de l'organisme.

On pourrait de même concevoir, dans le cas de l'érythème nouveau lépreux, l'ouverture d'un foyer profond plus ou moins isolé à l'occasion d'une vascularite réactionnelle, suivie de la diffusion sanguine et du transport d'un certain matériel dont la présence au niveau des diverses zones, cutanées ou non, se traduirait par des nodules. Mais cette analogie ne résoud que médiocrement les problèmes particuliers relatifs à l'érythème nouveau lépreux. Nous avons vu en effet que les bacilles présents au niveau de la peau l'étaient sous forme de globi éclatés ou de bacilles granuleux dégénérés. On ne peut donc imputer au bacille lui-même ou à quelque autre germe le rôle d'agent déterminant que tiennent bien plus exactement les substances toxiques émises par sa désintégration. L'étude histologique pour sa part, outre les phénomènes observés d'inflammation non spécifique aiguë puis chronique, rend compte dans certains cas d'authentiques lésions vasculaires de type allergique (nécrose fibrinoïde, vascularite hémorragique, oedème), accompagnées d'un nombre anormalement élevé de mastocytes.

On comprend par là que la théorie septicémique, pour pouvoir être retenue dans le cadre de la réaction lépreuse, doit impliquer une réaction particulièrement vive d'un organisme sensibilisé au matériel allergénique ainsi disséminé. Seule cette sensibilisation peut en effet expliquer la brutalité d'apparition et la diffusion de certains érythèmes nouveaux lépreux dont les lésions histologiques peuvent apparaître de façon explosive.

✠

✠ ✠

Ces considérations conduisent tout naturellement à la théorie immunologique, laquelle pour sa part semble rallier le maximum de suffrages.

Cette théorie, avancée par les membres de la Commission sur la Réaction Léprouse présidée par F.LATAPI au VII^e Congrès de léprologie de Rio de Janeiro en 1963, précise que cet épisode aigu ou subaigu est lié à un déséquilibre antigène-anticorps chez des lépromateux présentant un terrain spécial, allergique aux produits de désintégration du bacille de Hansen.

La nature allergique des lésions, déjà soupçonnée sur les données de l'histologie, répond en outre aux travaux de CHAUFFARD et TROISIER sur l'érythème noueux provoqué chez certains tuberculeux par l'injection de tuberculine en peau saine. Cette expérience en suscita d'autres réalisées par injection d'extraits de léprômes à des lépromateux, ces derniers faisant dans certains cas des réactions hyperhémiques avec vésicules (GREEN). Chez la souris sensibilisée au Mycobacterium Leprea Murium, des injections de bacilles tués par la chaleur firent apparaître en 48 heures des nodules d'érythème noueux nécrotique (F. FUKUSHI).

Il apparaît donc clairement que la Réaction Léprouse résulte d'un conflit antigénique entre des antigènes (dont l'allergène principal est en partie le bacille de Hansen puisque la réaction ne survient que dans les formes bacillaires de la maladie), et l'organisme subissant l'introduction de ces antigènes.

Le terrain joue également un rôle primordial dans le déclenchement de la réaction : n'importe quel Hansénien n'est pas plus apte à développer une lèpre lépromateuse que n'importe quel lépromateux à extérioriser un érythème noueux lépreux. Le terrain allergique est génétique, le plus souvent en dominance, notion commune en allergologie; c'est ainsi que certains érythèmes noueux lépreux ont pu être observés :

- D'emblée avant toute thérapeutique,
- avec le même aspect clinique, la même intensité, aux mêmes dates et au cours de l'application du même traitement chez des sujets différents,
- chez des jumeaux univitellins,
- chez des malades biotypologiquement semblables, de même fratrie.

Les facteurs déclenchants responsables du déséquilibre entre l'allergène et le terrain regroupent un nombre d'éléments des plus disparates.

La preuve de la prépondérance de leur action repose sur les observations de guérison d'érythème noueux lépreux avec leur suppression, comme de sa réapparition immédiate si ce ou ces facteurs resurgissent au cours de la période encore bacillifère de la lèpre lépromateuse.

1 - La thérapeutique est certes l'élément le plus couramment admis dans la genèse de la réaction lépreuse : ROLLIER estime qu'elle intervient dans 50 p.100 des cas d'érythème noueux lépreux.

a) Les sulfones et tout particulièrement la Dapsone (DDS), constituent le médicament le plus réactionnel : la voie d'introduction joue pour sa part un certain rôle (LAVIRON et KERBASTARD signalaient 29 p.100 de réactions lépreuses chez des malades de l'Institut Marchoux traités par des injections-retard) mais c'est beaucoup plus le surdosage, que la drogue elle-même ou sa voie d'introduction, qui demeure responsable de la réaction.

ROLLIER cite le cas, courant au Maroc, de malades hospitalisés avec des érythèmes noueux lépreux particulièrement graves déclenchés par des surdosages évidents, 200 milligrammes de DDS d'emblée pour un enfant de 6 ans, 200-300 et même 500 milligrammes pour des adultes.

Ces érythèmes noueux lépreux s'atténuent rapidement avec la suppression de la drogue mais récidivent immédiatement et de manière intense dès la reprise, même à dose réduite, de la DDS.

Très rapidement donc, les léprologues utilisant les sulfones se sont rendus compte qu'à activité égale, une administration progressivement croissante des doses entraînait une tolérance meilleure et diminuait très nettement le nombre des réactions (CHAUSSINAND - BROWNE).

A l'Institut Marchoux nous ne dépassons pas 100 milligrammes par jour pour un adulte de 60 kilos et nous commençons le traitement sulfoné très progressivement : 25 milligrammes par jour pendant un mois, 50 milligrammes le 2^e mois, 75 milligrammes le 3^e mois; ce n'est qu'à partir du 4^e mois que le malade reçoit la dose quotidienne de 100 milligrammes.

Depuis que des méthodes de ce type sont utilisées le nombre des réactions a considérablement décru, mais il est hors de doute que pour un nombre réduit de malades il s'agit encore d'un surdosage.

b) Les sulfamides par contre ont la propriété d'entraîner, du moins chez l'africain, des réactions plus rares et plus bénignes dont la proportion est voisine de celle observée avec la DDS à faible dose.

c) D'autres médicaments anti-hanséniens tels le Ciba 1906 ou le thiosemi carbazone, présentent pratiquement la même activité réactogène que la DDS et y ajoutent l'inconvénient non négligeable de favoriser l'installation rapide d'une chimio-résistance.

d) Parmi les 50 p. 100 de réactions imputables à la thérapeutique, 20 p. 100 reviennent à la DDS et au maximum 10 p. 100 seulement au médicament spécifique directement. Restent 20 p. 100 des E.N.L. dont on ne peut rendre responsable le traitement spécifique puisque leur degré de gravité a nécessité sa suppression. Il s'agit donc de poly intolérance liée à une ou plusieurs affections intercurrentes qu'il y a lieu de rechercher et de traiter. Dès lors les léprostatiques peuvent le plus souvent être repris avec prudence et sans ennui.

2 - Le bacille de Hansen : Nous avons vu, en étudiant l'histologie des lésions cutanées, qu'il se présentait à ce niveau de façon granuleuse.

En 1958 I.A.SUSMAN remarquait que l'érythème noueux lépreux apparaissait plus volontiers chez les malades possédant initialement un index bactériologique élevé et qu'il fallait un temps beaucoup plus long pour négativer ces malades. En corollaire D.R.DAVIDSON notait que les patients à index bas développaient moins d'érythème noueux lépreux et n'avaient besoin que d'un traitement de courte durée pour aboutir à la négativation.

Ces travaux furent ensuite repris et précisés par D.S.RIDLEY qui parvint à démontrer que la survenue d'érythème noueux lépreux était liée moins à une diminution de l'index bacillaire qu'à une augmentation de l'index de granularité (c'est-à-dire du nombre de bacilles désagrégés).

Cette observation apporte donc un argument supplémentaire pour prouver que l'antigène responsable de la réaction à toutes chances d'être le produit de désintégration du bacille de Hansen lui-même, puisque la fréquence des réactions est en rapport direct avec l'importance de la désintégration de ce bacille.

3 - La vaccination antivariolique, déjà signalée par O.E. DENNEY en 1922 à l'origine de la Réaction Lépreuse, est connue pour être un facteur déclenchant certain dans 8 à 16 p. 100 des cas, au 8è jour de la réaction vaccinale de primo-vaccination.

Il en est de même du marianum, comme du B.C.G. par voie buccale et surtout intradermique (pratiqué seulement chez des sujets lépromateux négatifs à l'I.D.R. à 10 et 50 unités). Si certains sujets ont vu leur intradermo-réaction se positiver dans des délais normaux et sans ennui, 25 p.100 environ ont vu se développer des poussées d'érythème noueux lépreux lors des virages, poussées habituellement de faible intensité et de courte durée mais dans quelques cas graves et subintrantes.

4 - En ce qui concerne la tuberculose, son rôle sur la réaction lépreuse est assez complexe car il fait intervenir une intercausalité de la tuberculose et de l'érythème noueux lépreux rendant impossible à préciser, dans certains cas, lequel des deux facteurs induit l'autre. Néanmoins de l'ensemble des études sur ce sujet il semble que l'on puisse retenir deux points précis :

a) Parmi les malades lépromateux les réactionnels sont ceux qui présentent la plus forte positivité tuberculinique.

b) Il existe un parallélisme entre : survenue ou poussée évolutive de tuberculose et apparition de réaction lépreuse, entre guérison respective et l'une et de l'autre sous l'effet du traitement anti-tuberculeux.

5 - Il convient d'accorder une place de choix où rôle joué par certaines maladies psycho-somatiques et facteurs psychologiques ou émotionnels.

Bien qu'il soit difficile dans ce domaine, avec des populations de langue, de coutume, de religion différentes d'estimer leur importance dans le déclenchement des réactions lépreuses, ces éléments semblent intervenir dans 2 p. 100 des cas environ.

Que penser de ce malade de l'Institut Marchoux (Lassana Konaté) traité depuis 2 mois pour Réaction Lépreuse hautement fébrile avec une C.R.P. = + 4 et des nouures importantes dont certaines à tendance bulleuse : à 2 reprises l'apynexie, la collerette de desquamation et la négativation de la C.R.P. ont fait envisager la sortie du malade; appréhendant cette sortie, le malade a présenté dans les deux cas une nouvelle poussée fébrile avec C.R.P. = + 2 et nouvelle éruption de nouures, nous obligeant à reprendre de nouveau le traitement.

6 - Les facteurs alimentaires interviennent eux-aussi sur l'éclosion de la Réaction Lépreuse : hormis la sous-alimentation et la malnutrition retrouvée dans 50 p. 100 des cas il faut tenir compte également du déséquilibre alimentaire : ROLLIER cite des cas d'érythème noueux lépreux déclenchés par la pellagre chez des malades marocains qui recevaient, lors de certaines récoltes pauvres en blé et en orge, une ration énergétique normale de plus de 2.000 calories mais dépourvue de protéines animales.

MUIR incrimine certains excès alimentaires.

G.A. RYRIE relate une véritable épidémie de réactions lépreuses dans un groupe de malades chinois qui avaient mangé de la viande de chien avariée.

7 - Le rôle joué par le climat n'est certes pas à négliger.

STEIN rapporte que bien que les réactions soient notées avec une plus grande fréquence en période froide, leur survenue n'est pas tant en rapport direct avec la température, la pression barométrique, le degré hygrométrique qu'avec les perturbations et les variations de ces différents facteurs.

8 - Sans entrer dans le détail des facteurs hormonaux dont certains feront l'objet d'un chapitre ultérieur, il faut cependant retenir le rôle de la puberté (2 à 5 p. 100 des cas), des cycles menstruels, de la grossesse (22 p. 100 des cas), de la ménopause ou de l'andropause (1 p. 100).

9 - Enfin pour compléter ce chapitre nous regroupons un ensemble d'éléments divers mais dont la part de responsabilité n'en est pas moins réelle :

- L'âge et le sexe : exceptionnel avant la puberté l'érythème noueux lépreux semble atteindre de préférence les sujets adultes ou âgés et toucherait avec une plus grande fréquence le sexe masculin, les formes graves restant l'apanage des sujets de sexe féminin.
- L'exercice musculaire intense.
- Les parasitoses : amibiase essentiellement, filariose, ankylostomiase, ecchynococcose.
- Le paludisme.
- Les maladies virales : grippe, hépatite, rougeole.
- Les maladies infectieuses :
 - streptococciques : Scarlatine
Amygdalite
Foyer dentaire
Sinusite
 - Staphylococciques.
 - Dysenterie bacillaire.
- Les Tréponématoses : syphilis, maladie de Nicolas Favre.
- Les interventions chirurgicales et anesthésie générale.
- Les traumatismes divers.
- L'anémie : cette dernière se retrouve dans 8 p. 100 des cas, qu'elle soit primitive ou secondaire.

Exploitant plus à fond la théorie immunologique un certain nombre d'hypothèses furent émises, essayant de rendre compte de l'influence réactogène particulière de certains de ces facteurs déclenchants.

La première en date fut celle de N.WALSON qui en 1934 parla de "co-allergie", ceci pouvant s'appliquer aux constatations faites à propos de la tuberculose ou des affections dues aux myco-bactéries.

Pensant à l'action des infections intercurrentes à germes banaux L.M.PAUTRIER admit en 1938 la possibilité d'un phénomène de type SANARELLI-SCHWARTZMAN, tel celui constaté par LETAPI F. dans la lèpre de LUCIO.

En 1936, E.MENDES et V.GRIECO expliquaient ces réactions par la loi de "para-allergie" selon laquelle des agents sensibilisants non lépreux (para-allergiques), différents de l'antigène primaire allergisant lépreux, pouvaient modifier la manière de réagir d'un organisme sensibilisé à cet allergène primaire.

L'hypothèse d'une "maladie par auto-anticorps" fut avancée par SILVA en 1959 par analogie avec les collagénoses : ces dernières, comme la réaction lépreuse on le verra plus loin, réagissant aux corticoïdes comme tous les phénomènes inflammatoires et allergiques. Là se trouverait peut-être l'explication de l'action de médicaments immuno-suppresseurs dans quelques cas de réactions lépreuses subintrantes et rebelles à toute thérapeutique.

Cependant si toutes ces conceptions plus ou moins satisfaisantes de la théorie allergique semblent ouvrir des perspectives de recherches quelque peu séduisantes, la véritable pathogénie de la réaction à type d'érythème noueux lépreux est certainement d'une telle complexité qu'il est vain de prétendre l'exposer entièrement avant de pouvoir disposer d'un antigène véritablement pur, cultivable et inoculable.

L'hypothèse immunologique de conflit antigène-anticorps trouve une représentation concrète dans la nature de l'allergène, la prédisposition due au terrain et les facteurs déclenchants comme nous venons de l'exposer, mais elle n'a jusqu'ici pas été à même de mettre en évidence la présence

d'anticorps tissulaires ou circulants et n'explique pas pourquoi l'organisme répond de façon toujours identique à des éléments d'agression aussi divers.

C'est à cette seconde question que A.J.MELAMED et ses collaborateurs tentèrent de répondre en 1952 en invoquant un "phénomène de stress". Attirés par le fait que les réactions étaient beaucoup plus fréquentes chez les primovaccinés varioliques que chez les autres, ils en déduisirent que la Réaction Lépreuse était une réponse à l'agression qu'impliquait la maladie vaccinale beaucoup plus qu'à un mécanisme allergique. Pour eux, la fréquence des réactions secondaires à un agent non spécifique serait proportionnelle à l'intensité de l'agression beaucoup plus qu'à sa nature, ce qui inclurait la réaction lépreuse dans le cadre des manifestations du "Syndrome Général d'Adaptation" de SELYE décrit ensuite par E.MUIR (Leprosy Review - 1962).

Pour SELYE en effet, tout organisme de résistance générale affaiblie, soumis de façon prolongée à des agents agressifs (que nous appellerons de "stress") quels qu'ils soient, réagit selon un schéma répondant au "Syndrome Général d'Adaptation" ou "G.A.S."

Celui-ci comprend trois phases :

1 - La réaction d'alarme : elle s'étend du premier contact avec le stress au moment où l'organisme s'y adapte, elle se subdivise elle-même en :

. "choc", marqué par une chute thermique et tensionnelle, des phénomènes d'hémoconcentration et de modification de la perméabilité capillaire, décharge d'adrénaline et de cortisone.

. suivi du "contre-choc" qui permet, grâce à une intense activité du cortex surrénal qui s'hypertrophie, l'élaboration de la résistance de l'organisme.

2 - "La résistance au stress": durant cette période l'organisme accroît sa défense à l'agent auquel il a été soumis au détriment de sa résistance à d'autres stress éventuels, tandis que la surrénale s'imprègne de lipides.

3 - Le stade d'épuisement : étape terminale de tous les phénomènes engendrés par une surexposition à un facteur de stress que l'organisme ne peut plus supporter.

MUIR établit ainsi un parallèle entre la Réaction Lépreuse survenant sur un organisme déjà affaibli par la lèpre et soumis à un stress et le "Syndrome Général d'Adaptation".

Les facteurs qu'il considère comme agents de stress ne sont autres que les facteurs déclenchants énoncés ci-dessus, en attachant une importance particulière aux dérivés sulfurés dont l'expérimentation animale a révélé le potentiel inhibiteur sur les glandes thyroïde et corticosurrénale.

Il pense que les sulfones agiraient de la même manière suivant les modalités d'administration : là où la progressivité des doses entraîne un état de résistance de l'organisme qui supporte le médicament, des doses trop importantes ou insuffisamment fractionnées conduisent au stade d'épuisement avec pour traduction clinique l'érythème nouveau lépreux.

MUIR insiste également, en matière d'exercice musculaire, sur le manque d'exercice comme sur l'excès de repos, qui joueraient le même rôle que l'exercice musculaire intense dans la mesure où se rompt un équilibre physiologique; l'exercice musculaire mesuré demeure par lui-même un excellent agent d'adaptation puisqu'il engendre une phase de "choc" discrète suivie d'un "contre-choc" important (élaborant ainsi la résistance du sujet).

Le régime alimentaire insuffisant, mal équilibré voire excessif, entraîne de la même façon un "Syndrome Général d'Adaptation, lequel aura d'autant plus tendance à atteindre le stade d'épuisement que les modifications de régime auront été plus brutales : chez les indigènes de l'Inde soumis de façon chronique à un régime carencé, SELYE remarquait que les réactions lépreuses surviennent plutôt lors des famines dues à la mousson qu'en période de disette.

En se basant sur l'analogie précédente du "Syndrome Général d'Adaptation" et de la Réaction Lépreuse, MUIR en vient à considérer l'érythème nouveau lépreux comme le résultat d'un hypercorticisme momentané, confirmé

d'ailleurs par l'action thérapeutique des corticoïdes sur la réaction et les modifications physio-pathologiques que nous étudierons plus loin.

On peut donc tirer de la théorie de MUIR une conception nouvelle de la réaction lépreuse : elle répondrait à un équilibre instable jusque là maintenu par des sollicitations d'origine bacillaire, équilibre brusquement rompu par la survenue de tout facteur susceptible d'augmenter la consommation de glucocorticoïdes, ce qui provoquerait une réaction de défense de la part de l'organisme sujet à cette rupture d'équilibre.

L'intérêt des travaux de MUIR on le voit, est d'avoir mis en lumière la notion du lien qui unit la réaction à une insuffisance de fonctionnement cortico-surrénalien, notion reprise ensuite par divers auteurs et étudiée tout particulièrement à l'Institut Marchoux par J.LANGUILLON.

Pour être plus à même d'exposer les bases sur lesquelles repose cette théorie il nous semble opportun d'introduire ici un bref rappel de la physiologie de la glande cortico-surrénale.

Elle présente deux parties distinctes :

- 1 - La médullaire qui sécrète les catécholamines à action sympathique;
- 2 - La corticale qui élabore les corticostéroïdes : c'est cette partie de la glande qui intéresse le léprologue. Elle se subdivise elle-même en 3 zones d'aspect et de fonctionnement différents :

- a) La zone périphérique glomérulaire élabore les minéralo-corticoïdes : son rôle est de retenir le sodium et de faire fuir le potassium.
- b) La zone moyenne fasciculée sécrète les glucocorticoïdes à visée essentiellement anti-inflammatoire et anti-allergique.
- c) La zone interne réticulée donne naissance aux hormones sexuelles.

L'activité des zones fasciculée et réticulée est contrôlée par l'anté-hypophyse au moyen de l'A.C.T.H.

Le moyen le plus courant d'étudier la physiopathologie de la cortico-surrénale chez un malade est le test de THORN (sanguin et urinaire)

qui consiste à injecter au sujet une certaine dose d'A.C.T.H. : sous l'effet de la stimulation la cortico-surrénale accroît sa sécrétion hormonale dont l'augmentation se traduit par une chute des éosinophiles sanguins et une augmentation de l'excrétion urinaire des 17 céto et 17 hydroxycorticoïdes.

Grâce au test de THORN on a pu montrer l'existence presque constante au cours de la lèpre lépromateuse d'une insuffisance corticosurrénale infra-clinique dissociée puisqu'elle épargne la sécrétion des minéralo-corticoïdes (natrémie et kaliémie demeurent normales).

Ce même test, pratiqué par J.LANGUILLON sur des malades en état de réaction lépreuse, l'a amené à observer que cet hypofonctionnement latent augmentait constamment lors de la réaction.

Cette observation, loin de détrôner les conclusions auxquelles ont conduit la théorie immunologique, s'inscrit au contraire dans ce cadre si l'on admet que les produits de désintégration sont normalement neutralisés par les corticostéroïdes sécrétés par la glande. Qu'un "stress" survienne, l'hyperfonctionnement momentané entraîne par épuisement une diminution de la sécrétion déjà insuffisante des corticostéroïdes : c'est alors que les produits de désintégration bacillaires qui cessent d'être neutralisés donnent naissance à des nouures, reflet de l'allergie signée par l'état réactionnel.

Or les facteurs qui sont reconnus déclenchants de la réaction lépreuse agissent également sur la corticosurrénale : c'est ainsi qu'une émotion forte, la perte d'un parent ou d'un emploi, une maladie intercurrente ou une intervention chirurgicale, sont souvent à l'origine d'une réaction lépreuse explicable par l'insuffisance de la sécrétion glucocorticoïde sous l'effet du "stress".

De même nous avons vu que ce qui faisait la toxicité de la D.D.S. n'était pas la dose réelle absorbée mais l'insuffisance de progressivité des doses administrées. Sous l'action de cette thérapeutique très active sur le bacille de Hansen, les produits provenant de la destruction simultanée d'un trop grand nombre de bacilles ne peuvent plus être neutralisés par la sécrétion insuffisante de corticostéroïdes et la réaction survient en réponse au "stress".

Une justification supplémentaire du rôle joué par les corticoïdes dans la réaction lépreuse est celle de la thérapeutique, en regard de l'action spectaculaire des corticoïdes de synthèse sur la réaction : nous verrons plus loin qu'un réactionnel traité par le cortancyl, vit en quelques heures disparaître les signes généraux et fondre les nœuds.

Au contraire chez certains malades, si la dose d'hydrocortancyl devient insuffisante la rechute survient, aussi brutalement que la guérison.

En effet, si dans le premier cas il suffisait d'apporter l'hormone de synthèse pour remplacer momentanément l'hormone physiologiquement déficiente et ainsi neutraliser les produits de désintégration du bacille, dans le second l'insuffisance cortico-surrénalienne est plus importante et plus prolongée, nécessitant pendant des mois l'administration d'une certaine dose d'hydrocortancyl variant avec les malades et au-dessous de laquelle la rechute est inéluctable.

Ici prend place le fait couramment observé des réactions qui semblent guérir spontanément, corroboré d'ailleurs par le nombre et la variété des thérapeutiques utilisées dans la réaction lépreuse. Nous verrons en effet qu'à peu de différence près, tous les médicaments utilisés dans le traitement de l'érythème noueux lépreux apparaissent d'une efficacité semblable sur les réactions de faible et moyenne intensité. Sur les réactions graves au contraire, seules certaines thérapeutiques et en particulier les corticoïdes semblent venir à bout des manifestations cliniques et biologiques. J. LANGUILLON va même jusqu'à publier l'expérience du traitement parallèle de 2 lots de 15 malades : les uns traités par des placebos (sucre en poudre), les autres par l'énétique. Au 15^e jour il notait 80 p. 100 de guérison dans chacun des 2 lots ; dans les 2 lots les réactions réfractaires avaient cédé aux corticoïdes.

Ne peut-on penser que chez certains malades, la thérapeutique aurait été inutile, la guérison survenant spontanément après que la corticosurrénale en état de "stress" ait recommencé à sécréter suffisamment de corticostéroïdes ? Dans les cas moins heureux au contraire, les symptômes

généraux et locaux auraient persisté par suite d'une atteinte trop importante du fonctionnement de la glande, nécessitant le recours substitutif aux dérivés synthétiques.

✱

✱ ✱

Au terme de l'exposé de ces diverses hypothèses que nous avons tenté de justifier pour expliquer la pathogénie de la réaction lépreuse, il serait vain de fixer délibérément sur l'une ou l'autre d'entre elles un choix qui ne conduirait à éclaircir qu'un aspect très incomplet du phénomène réactionnel.

Dans l'état actuel de nos connaissances l'idée de l'insuffisance cortico-surrénale semble toutefois plus séduisante dans la mesure où, rendant compte du Syndrome Général d'Adaptation elle aboutit nécessairement à une réaction de nature allergique, conférant ainsi une unité certaine aux mécanismes divers jusqu'à présent invoqués.

Fondée, outre les observations cliniques et anatomophysiologiques sur les données récentes des résultats thérapeutiques, elle n'en reste pas moins ouverte à toute découverte susceptible d'apporter des explications supplémentaires à la pathogénie de l'érythème noueux lépreux.

THERAPEUTIQUE

En dehors de tout traitement l'évolution de la réaction lépreuse varie d'un sujet à l'autre : nous la suivons sur l'état clinique et para-clinique du malade, étant entendu qu'après amendement des signes cliniques seule la négativation de la C-Réactive Protéin représente le test de guérison définitif.

En principe la majorité des réactions que nous rencontrons présente une durée allant en moyenne de dix jours à trois semaines d'évolution mais selon la gravité des symptômes elle peut persister des mois comme elle peut se terminer brusquement après quelques jours. Ceci explique d'une part le nombre et la diversité des thérapeutiques jusqu'à présent utilisées pour traiter les réactions lépreuses, d'autre part la difficulté que nous rencontrons à attribuer au seul traitement les améliorations, si spectaculaires qu'elles puissent paraître.

Après une énumération rappelant les thérapeutiques classiques utilisées de longue date, nous nous attacherons plus particulièrement à l'étude des corticoïdes dont les vertus thérapeutiques apportent certaines confirmations aux hypothèses pathogéniques précédemment avancées, puis à celle d'un médicament actuellement en expérience à l'Institut Marchoux : le B 663.

Dans un second temps nous passerons en revue les méthodes plus particulières, médicales comme chirurgicales, réservées aux équivalents réactionnels de la réaction.

Avant d'entreprendre le traitement de la réaction elle-même un problème se pose quant à l'arrêt, au maintien ou à la diminution du traitement anti-hansénien spécifique utilisé jusque là.

D'après ce que nous venons de voir concernant la pathogénie de la réaction et ses facteurs déclenchants, la prudence semble imposer l'arrêt ou en tout cas la diminution quasi-totale de la thérapeutique sulfonée si cette dernière a été à l'origine de la poussée réactionnelle.

Ailleurs, après s'être assuré que le malade ne prenait pas plus de médicaments qu'il ne lui avait été prescrit et lorsque la régression spontanée ou les résultats du traitement adjuvant tardent à venir, il est recommandé de ne pas hésiter à diminuer temporairement la posologie du tiers, de la moitié ou des trois quarts de la dose précédente. Dès après amélioration il sera procédé soit à l'association soit à la substitution d'emblée d'une médication spécifique de la lèpre.

Dans certains cas son maintien, même à faible dose et en dépit des médicaments adjuvants, entretient la répétition ou la subintrance des formes graves d'érythème noueux lépreux. Si elle devait se prolonger cette abstention thérapeutique poserait des problèmes très graves, car elle consisterait à laisser évoluer la maladie pour elle-même. Nous verrons par la suite comment certaines méthodes thérapeutiques de la réaction lépreuse permettent la continuation parallèle du traitement antihansénien.

A l'Institut Marchoux, depuis que nous utilisons les sulfamides dans le traitement de la lèpre, nous n'interrompons pas cette thérapeutique chez les malades réactionnels : cette habitude s'est toujours montrée bénéfique.

I - THERAPEUTIQUES CLASSIQUES

A - LES COLORANTS

Utilisés depuis très longtemps pour le traitement général de l'affection lépreuse, leurs propriétés antiseptiques ont été mises à profit avec des résultats variables dans le cas de la réaction lépreuse.

Seul le bleu de méthylène semble avoir survécu, avec des doses de 15 à 40 cc d'une solution 1 p. 100 en administration intraveineuse journalière. Il est encore utilisé dans certains pays mais plutôt dans un but diagnostique de la forme de lèpre qu'à des fins thérapeutiques (c'est le cas de la lèpre Border-line).

Dans la réaction lépreuse attribuée à une septicémie bacillaire on a préconisé, outre le bleu de méthylène :

- la fluorescéine à la dose bi-hebdomadaire de 10 cc d'une solution à 2 p. 100 par voie intraveineuse.

- Le mercurochrome en solution aqueuse à 1 p. 100 administrée par voie veineuse à la dose de 3 à 15 cc une à deux fois par semaine.

- Le violet de gentiane à la dose de 0,20 g par voie buccale et les dérivés de l'acridine, jadis utilisés, sont maintenant unanimement délaissés.

B - ANTIMOINE

Doué de propriétés antiparasitaires l'antimoine a été préconisé dès 1932 par STEIN dans le traitement de certaines exacerbations aiguës de la lèpre.

Recommandés par MUIR dans le cas particulier de la réaction lépreuse, les composés antimoniés ont rapidement acquis dans ce cas une utilisation de routine et constituent aujourd'hui encore l'une des thérapeutiques les plus usuelles de l'érythème noueux lépreux.

Le plus classique est un composé trivalent : le tartrate antimonico-potassique communément appelé émétique. D'usage courant dans la réaction, il s'administre par voie strictement intraveineuse à la dose de :

- . 0,02 g lors de la première injection,
- . 0,04 g aux injections suivantes,

la dose totale représentant en centigrammes le poids du malade en kilogrammes.

Dans les cas favorables, 80 p. 100 environ, la température tombe en lysis, les douleurs et les nouures disparaissent en quatre à cinq jours. Mais si le malade fait une rechute moins d'un mois après l'arrêt du traitement une nouvelle cure ne peut être entreprise; son efficacité serait d'ailleurs douteuse.

D'autres dérivés ont été utilisés :

- Anthiomaline en solution à 6 p. 100 : faire une première injection de 1 cc renouvelées ensuite tous les deux jours jusqu'à un total de 7 injections : soient 13 cc en 13 jours.

- Fuadine en administration quotidienne 8 à 12 jours voire davantage.

- Stibadine : . Solution à 3,3 p. 100 : 10 à 15 cc pendant 10 jours;
 . Solution à 10 p. 100 : commencer par une dose initiale de 1 cc, suivie après quelques heures de 3 cc. Donner ensuite 3 à 5 cc par jour pendant 10 jours.

Si des résultats aussi satisfaisants sinon plus ont été enregistrés avec la glucantine à la dose de 4 ampoules les premiers jours, suivie de doses décroissantes pendant dix jours environ, il faut toutefois reconnaître qu'à côté de l'efficacité incontestée quoiqu'incomplète de l'émétique les dérivés pentavalents, tout en gardant le mérite d'adjuvants utiles dans les réactions légères, n'en demeurent pas moins d'une activité douteuse dans les réactions subintrantes ou récidivantes : ils n'ont jamais permis de maîtriser à bref délai une réaction lépreuse grave.

C - TRANSFUSIONS

Le traitement de la réaction lépreuse par le sang ou ses constituants a été mis au point par CONTRERAS, TORELLA, GILL et leurs collaborateurs.

1 - Sang total : pour les auteurs qui l'utilisent, dans la majorité des cas la fièvre tombe en quelques heures, la prostration disparaît conjointement aux manifestations cutanées après deux à trois jours, les névrites accompagnant la réaction sont soulagées.

Il semble que 2 à 3 transfusions de 250 cc espacées de 2 jours soient suffisantes pour provoquer cette amélioration. Les meilleurs résultats seraient observés chez les malades cachectiques avec hypoprotidémie, anémie voire même amylose, allant d'ailleurs jusqu'à permettre la reprise du traitement sulfoné.

2 - Plasma hétérologue : Le plasma de veau aurait une influence heureuse sur la réaction mais inférieure à celle du sang total.

3 - Plasma humain lyophilisé : Il serait plus efficace sur la réaction que le plasma hétérologue dans la mesure où il est mieux toléré par le malade. Dans les réactions graves certains auteurs font état d'une amélioration spectaculaire après une seule transfusion de 250 à 350 cc.

4 - Le subtosan : a été utilisé ainsi que ses dérivés par analogie moléculaire avec les solutions plasmatiques mais sans grand succès.

5 - Le sérum physiologique comme l'eau distillée ont été également utilisés : la valeur à leur attribuer ne peut être que celle d'adjuvants.

D - SERO-ANATOXINO-THERAPIE

Le but recherché par cette méthode est d'exalter la résistance du sujet à la réaction : plusieurs possibilités ont été étudiées dans ce sens.

1 - L'hétérohémothérapie pratiquée par RADNA, consiste à injecter aux malades du sang de malades tuberculoïdes.

2 - L'auto-hémothérapie à des doses variables est recommandée par certains auteurs dans les simples cas de faibles intensité ; elle est conseillée dans tous les cas de réaction lépreuse par d'autres auteurs, en particulier pour les soviétiques d'après lesquels elle représenterait la meilleure thérapeutique de la réaction ?

3 - L'hétérosérothérapie regroupe diverses méthodes : en particulier le sérum de malades lépromateux blanchis, le sérum de malades tuberculoïdes, le sérum de malades réactionnels convalescents.

4 - L'autosérothérapie consiste à prélever du sang de malades auxquels on a préalablement administré des sulfones : 5 minutes après une injection intraveineuse, 1 heure 30 après une prise orale. Le sérum est ensuite réinjecté le lendemain à des doses variant suivant la quantité prélevée.

Parmi les techniques de raccination on peut citer des méthodes non spécifiques utilisées à titre expérimental :

- . antigène somatique de colibacilles,
- . polysaccharides du pseudomonas aeruginosae,
- . vaccination antistreptococcique,
- . bacille de Stefansky.

Des essais d'injections préparées à partir d'extraits de lépromes ont été effectués par voie intraveineuse aux doses de 0,1 à 1 cc tous les 2 ou 3 jours jusqu'à un total de 20 injections. Mais c'est surtout le B.C.G. qui en matière de vaccinothérapie a soulevé les plus vives controverses.

Les auteurs brésiliens qui ont utilisé la méthode d'administration de A. de ASSIS : 0,2 g de B.C.G. par semaine et par voie buccale durant 15 semaines, ont remarqué une diminution dans l'intensité et la fréquence des réactions, compte tenu d'une aggravation au début du traitement. Ces réactions furent confirmées par VACCARO, PITTET, CONSIGLI, SARMIENTO, CONTRERAS.

Au contraire LIPPELT, CHAUSSINAND, GARBAI et VIETTE relatent des résultats peu encourageants allant même jusqu'à une tendance accrue des malades à l'érythème noueux lépreux.

L'administration de gamma globulines : 0,2 cc par kilo par voie intra-musculaire n'ont pas donné lieu, contrairement à ce que l'on pouvait en attendre, à des publications favorables à cette thérapeutique.

Enfin il faut rattacher au chapitre des vaccinations certaines "médications de choc" comme :

. "L'abcès de fixation" pratiqué par CRUZ et accompagné d'un régime riche en protéine.

. L'anatoxine diphtérique dont les succès n'ont rien de spectaculaire.

E - VITAMINOTHERAPIE

1 - la vitamine A utilisée en raison de son action sur les épithéliums, se montre de peu d'effet sur la réaction lépreuse comme d'ailleurs la vitamine D. Cette dernière s'administre dans ce cas à raison de 4 ampoules de 500.000 unités par voie sous-cutanée réparties sur 8 jours.

A ces ampoules on joint chaque jour de la semaine 2 g., puis 4 g., puis 6 grammes de chlorure de calcium. On peut administrer jusqu'à 3 ampoules de vitamine D supplémentaires dans les cas particulièrement rebelles.

2 - L'acide ascorbique à hautes doses a été préconisé par de nombreux auteurs. Utilisé à la dose de 50 à 500 milligrammes par voie intramusculaire ou intraveineuse journalière, il est d'un intérêt certain dans les réactions de faible intensité mais ne peut être considéré comme réellement efficace dans le cadre des réactions graves.

3 - La vitamine K conseillée par MERKLEN et RIOU contrôlerait rapidement la réaction, en particulier dans ses manifestations oculaires et névritiques. Les doses journalières de 50 à 100 milligrammes administrées par les auteurs français permettraient également d'augmenter chez les malades la tolérance ultérieure au traitement sulfoné, encore qu'après un an de traitement il ait été constaté un épuisement de l'action de la vitamine K.

L'intérêt de cette vitamine ne reçoit aucune confirmation de la part des auteurs belges ou mexicains.

4 - Parmi les vitamines du groupe B agissant avec spécificité sur la réaction lépreuse, seule la vitamine B12 suggérée par MUIR permet de contrôler les phénomènes oculaires et cutanés, et de continuer sans incidents la thérapeutique spécifique. Les doses utiles se situent aux alentours de 1000 gammes, par jour pendant 5 jours.

5 - Enfin la vitamine PP conseillée par FLOCH serait utile à titre prophylactique durant les premiers mois du traitement sulfoné, les doses pouvant aller jusqu'à 300 milligrammes par jour pendant 6 à 8 jours.

F - CHLORPROMAZINE

L'efficacité du Largactil dans le traitement de la réaction lépreuse n'est pas admise par tous.

Pour bon nombre d'auteurs Sud-Américains il est légitime de l'employer comme traitement de routine aux doses suivantes :

- . 1er jour : 1/2 comprimé X 3, soit 40 milligrammes;
- . 2è jour : 1/2 comprimé X 4, soit 50 milligrammes;
- . 3è jour : 2 comprimés et demi, soit 65 milligrammes;
- . 4è jour : 3 comprimés, soit 75 milligrammes.

Ces doses, qui peuvent d'ailleurs monter jusqu'à 100 à 115 milligrammes par jour dans certains cas, jusqu'à maîtrise complète de la réaction, seront suivies d'une diminution progressive parallèlement à la première phase du traitement.

Son efficacité est surtout nette sur les symptômes généraux et fébriles et sur les cas rebelles aux antimoniés et à la vitamine K. Il n'aurait jamais été noté d'accident secondaire (hypotension par exemple) obligeant à suspendre le traitement, la voie buccale semblant la meilleure voie d'administration.

Si d'autres auteurs comme RAMANUJAN, COCHRANE, MANGEON approuvent ces résultats, FLOCH et MONTESTRUC restent septiques quant aux vertus du largactil sur la réaction lépreuse.

G - ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE.

Leur utilisation introduite par MERKLEN et RIOU en 1957, a été contrôlée par HARTER au Sud-Vietnam, et WILKINSON en 1962.

Lorsqu'elle n'est ingérée qu'aux deux premiers repas de la journée la chloroquine est souvent bien supportée, même prescrite à des doses quotidiennes assez élevées (300 à 600 milligrammes par jour pendant des semaines ou des mois) et sous couvert d'une surveillance ophtalmologique vigilante.

D'autres spécialités, d'action comparable et de meilleure tolérance digestive et neurologique sont maintenant utilisées : le quinercyl, le plaquenyl, le collagénan mais sans qu'il y ait jamais été noté de résultats spectaculaires.

H - ANTI-HISTAMINIQUES

Si A.M.MOM, souscrivant à la théorie allergique, prescrit avec succès un antihistaminique de synthèse : le benadryl à la dose de 150 à 200 mg par jour pendant 10 jours, ses résultats bien qu'appuyés par L.A. BOX, ne reçoivent qu'une approbation restrictive d'auteurs comme LECHAT ou COCHRANE.

Plus récemment d'autres formules possédant en même temps un pouvoir antisérotonine auraient, d'après HARTER, été utilisés sans trop d'échecs.

A. VALETTE rapporte des effets assez spectaculaires (curatifs et préventifs), concernant l'utilisation du domistan dans un village de lépreux de Madagascar.

I - ANTIBIOTIQUES

1 - Les sulfamides : utilisés dans le traitement de la lèpre, ils ne présentent aucun intérêt dans celui de la réaction hormis l'avantage de pouvoir être continués à titre de traitement anti-Hansénien spécifique.

2 - Pénicilline : Malgré certains auteurs il ne semble pas que la pénicilline, administrée pour une affection intercurrente, permette de maîtriser un érythème nouveau lépreux simultané.

3 - L'auréomycine, comme l'érythromycine, la rovamycine ou le chloramphénicol ne donne pas de résultats appréciables dans la réaction.

4 - Parmi les antibiotiques à visée antituberculeuse la dihydrostreptomycine présenterait une certaine utilité, au contraire de l'I.N.I. dont l'activité

dans ce cas particulier est sujette à caution : certains le considèrent comme le meilleur traitement oral de la réaction subaiguë, d'autres en Amérique du Sud lui imputent l'éclosion possible d'un phénomène de LUCIO.

Quant au P.A.S., une perfusion de 125 à 500 cc par jour semble donner des résultats appréciables à DUPERRAT et BASSET.

Reste enfin à citer pour mémoire un certain nombre d'agents thérapeutiques qui ont connu quelques succès mais ne sont pratiquement plus utilisés actuellement :

- . Le bicarbonate de soude, le lactate de calcium.
- . Les sels d'or, de cuivre, de strontium.
- . L'hyposulfite de sodium ou de magnésium.
- . L'ichtyol, le charbon.
- . Les perfusions de procaine associées à une vitamine B.

II - LES CORTICOIDES

(et les dérivés anti-inflammatoires)

La cortisone fut utilisée pour la première fois dans le traitement de la lèpre en 1951 par P.T.ERICKSON, puis en 1952 par E.C.DEL POZO et A.GONZALES OCHU. Depuis, l'emploi de cette hormone a acquis de nombreux ennemis comme de nombreux partisans : les premiers lui reprochent, outre les accidents secondaires propres aux corticoïdes le risque d'accoutumance, l'aggravation des signes nerveux, l'augmentation de la fréquence et de la gravité des rechutes, les seconds au contraire font de la réaction lépreuse une indication à la corticothérapie.

Il semble, compte tenu des arguments des uns et des autres et du recul dont nous disposons, que l'on puisse retenir diverses indications sur lesquelles bon nombre d'auteurs sont tombés d'accord, à condition toutefois que soient observées certaines règles formelles que nous énumérerons peu après.

a) Les formes escharrotiques d'E.N.L. car elles grèvent souvent le pronostic vital.

b) L'impossibilité de continuer ou de reprendre une thérapeutique antihansénienne sans poussée grave, ou la persistance de ces poussées malgré les seuls médicaments adjuvants.

S.C.BROWNE va même jusqu'à prescrire systématiquement la cortisone lorsqu'après 15 jours, tout malade atteint d'E.N.L. grave reste encore au lit sans qu'ait pu être repris le traitement spécifique.

c) Enfin deux indications majeures : l'installation récente de lésions nerveuses graves ou de lésions oculaires aiguës quand leur risque d'irréversibilité compromet le pronostic vital.

On ne peut donc nier dans la maladie lépreuse, la place d'une thérapeutique dont l'indication majeure est la réaction lépreuse, compte tenu des précautions suivantes :

- Il est prudent d'administrer un traitement anti-infectieux de protection, qu'il soit continu ou périodique.

- Il faut insister avant tout sur le caractère impératif d'une thérapeutique anti-hansénienne à dose active lors de toute corticothérapie. Isolée, elle aurait des conséquences plus graves qu'une simple abstention thérapeutique.

- En vue de prévenir et de corriger des incidents et accidents toujours à craindre, une surveillance clinique et biologique doit être entreprise de façon systématique.

- Les contre-indications classiques de la corticothérapie doivent toujours être respectées dans la mesure où l'irréductibilité de la réaction ne menace pas la vie, toute absence d'indication devant être également considérée comme une contre-indication.

Généralement, on a d'autant plus de chance d'enrayer une poussée qu'on agit plus précocement : l'effet est invariablement spectaculaire, amenant en quatre à cinq jours une régression de tous les symptômes cliniques, locaux et généraux, une amélioration certaine des complications, les névrites reagissant toutefois moins vite que l'orchite ou les lésions oculaires. Loin d'épuiser son effet le médicament peut-être continué surtout en cas de réaction rebelle, à condition de trouver la dose minima efficace permettant la continuation parallèle du traitement spécifique.

Parmi les nombreuses méthodes utilisées la plus classique est la suivante :

- 1 - Administration précoce et à forte dose d'un corticoïde facilement diffusible voire même injectable, afin de contrôler immédiatement le processus réactionnel dangereux.

2 - Puis réduction de la posologie jusqu'à la dose minima active; on maintient ensuite cette dose le temps nécessaire à la disparition de tous les phénomènes réactionnels, au rétablissement du poids, d'un meilleur état général et à l'éventuelle guérison d'une affection associée.

3 - Enfin lorsque l'état du malade paraît redevenu stable on procède à une tentative de sevrage, lequel sera d'autant moins difficile que la période de maintien de la dose minima active aura été plus courte.

Cependant, on est parfois obligé de pratiquer la corticothérapie à long terme chez des malades ambulatoires ou dont les réactions, ne s'amendant pas, constituent un obstacle majeur à la poursuite du traitement. De très petites doses, continues ou discontinues, sont alors dans ces cas la seule chance de maintenir un traitement anti-hansénien suffisamment efficace et d'éliminer sans autre danger les produits de destruction du bacille.

. VELLUT donnait 1,25 à 2,5 milligrammes de cortisone par jour.

. LECHAT donne 2 milligrammes d'A.C.T.H. tous les deux jours.

. Après une dose de charge rapidement réduite, JOPLING et COCHRANE administrent la prednisone ou prednisolone à la posologie de 2,5 milligrammes par jour auxquels ils ajoutent 5 milligrammes d'A.C.T.H. retard deux fois par semaine, le tout pendant 11 à 15 mois.

. M.F.R.WATENS et D.S.RIDLEY ont pu arrêter sans inconvénient une cure de prednisolone variant de 15 à 40 mg par jour après 34, 24 et 18 mois.

Quelle que soit la durée du traitement on conçoit donc la nécessité de parvenir à bien ajuster la dose minima active qui permettra, lorsque tous les signes seront amendés, d'arrêter sans risque le traitement corticoïde.

Pour certains léprologues l'emploi de l'A.C.T.H. aurait des avantages théoriques : ceux de la classique relance de la surrénale au cours de la corticothérapie au long cours ainsi que l'utilisation des propres corticoïdes du patient. Certains l'utilisent isolément et obtiennent des résultats satisfaisants sur la réaction (DORENLOT, 60 milligrammes intra-

musculaire par jour pendant 4 jours, DAVIDSON, 5 à 10 unités quotidiennes), d'autres au contraire l'administrent conjointement ou à la fin d'un traitement cortisoné.

Il semble tout compte fait, que si l'A.C.T.H. isolée est suffisante pour stimuler à elle seule la surrénale et lui permettre de surmonter une réaction de faible importance, cette méthode devient inefficace et même aggravante en cas d'hypofonctionnement important de la grande, nécessitant dans ce cas l'adjonction systématique d'un traitement hormonal substitutif.

En ce qui concerne les diverses spécialités utilisables, beaucoup d'auteurs comme JOPLING et COCHRANE préconisent le prednisone ou la prednisolone, dénué d'effets secondaires sur les électrolytes, à des doses allant de 20 à 2,5 milligrammes en 5 jours.

La pregnenolone, bien que d'une activité moins rapide que l'ACTH ou la cortisone, offre aux yeux de BROWNE l'avantage de l'injection hebdomadaire, permettant d'adapter la date et la dose injectée aux fluctuations des phénomènes cliniques.

A l'Institut Marchoux nous utilisons une association de cortancyl et de dépomédrol qui peut être schématisée par l'exemple du malade suivant, qui présentait à l'entrée une température à 40°, des nouures, des névrites importantes, CRP ++++.

1er jour : 2 comprimés cortancyl
 4 injection de Dépo-Médrol,
2è jour : 1 comprimé cortancyl seulement,
3è jour : 1 injection de Dépo-Médrol.

Les injections de Dépo-Médrol se répètent ensuite en essayant de les espacer le plus possible : 6è, 10è, 15è, 21è, 28è jour, à la suite duquel le malade sort guéri cliniquement avec une CRP = 0.

En résumé, on peut donc dire que l'hormonothérapie par l'ACTH et les corticoïdes mérite une place de choix dans l'arsenal des traitements de la lèpre, à condition de ne la réserver qu'à un nombre minime et précis de cas et d'entourer son administration des précautions requises :

- elle permet de surmonter les épisodes épuisants de la réaction lépreuse et de pallier aux complications que celle-ci entraîne : orchite, et en application locale : iridocyclite.
- elle permet d'entreprendre et de poursuivre sans incident le traitement spécifique, la seule difficulté réelle à surmonter étant la suppression définitive du traitement corticoïde.

Malgré la remarquable activité anti-inflammatoire de ces dérivés les inconvénients propres à leur administration, surtout à long terme, ne sont pas sans laisser beaucoup d'auteurs réservés dans leurs conclusions. Il était donc utile de rechercher d'autres produits à visée anti-phlogistique mais plus maniables, c'est ce que firent P.DESTOMBRES et L.CHAMBON avec la butazolidine.

Ces derniers remarquèrent une certaine action sur les phénomènes cliniques : douleurs, fièvre, état général, lésions cutanées dans le cas des réactions de faible et moyenne gravité.

Malheureusement les effets secondaires de l'administration de phénylbutazone n'en demeuraient pas moins la rançon du traitement, avec une rétention hydrosodée rencontrée de manière sensiblement plus fréquente qu'en pratique rhumatologique.

Les doses proposées par DESTOMBRES sont les suivantes : la voie buccale semble préférable car les doses nécessaires pour obtenir une sédation des phénomènes inflammatoires sont plus réduites. Il suffit de faire absorber 200 à 300 milligrammes pendant 2 à 3 jours pour soulager le malade sans risquer d'action nocive sur le rein. Il semble inutile de prolonger le traitement jusqu'à 7 jours car il est toujours possible de reprendre l'administration du produit si les signes de la réactions reprennent, l'activité semblant aussi grande lors de la récidive qu'en début de traitement.

Parmi les autres anti-inflammatoires expérimentés dans la réaction lépreuse il faut citer :

- le pyramidon préconisé par MONTANE et NEGRO à la dose de 2 grammes par jour.

- L'irgapyrine dont l'effet sur les symptômes généraux de la réaction est sujet à caution, mais l'activité sur le névrite certaine.
- L'acide acétyl-salicylique qui possède également certaines qualités anti-inflammatoires.
- L'extranase dont les résultats sur la réaction lépreuse s'avèrent négatifs.
- Le B663 dont la nature chimique est en parenté étroite avec le groupe des anti-inflammatoires antipyrétiques, fera l'objet d'un paragraphe ultérieur rendant compte de l'expérimentation que nous avons faite à l'Institut Marchoux.

Enfin au groupe des anti-inflammatoires antipyrétiques il faut rattacher un dérivé de l'indol : l'Indocid, non corticoïde, utilisé dans les rhumatismes inflammatoires chroniques comme dans la spondyl-arthrite-ankylosante, les arthroses, les accès de goutte aiguë.

Son expérimentation par LANGUILLON et KLEIN sur 23 malades atteints de réaction lépreuse, à la dose de 150 milligrammes par jour pendant une semaine, a montré que si l'indocid permettait de contrôler la réaction dans les cas médiocres qui auraient peut-être guéri sans traitement, il se montrait nettement inférieur aux autres médicaments anti-réactionnels jusque là utilisés.

Ces résultats seront confirmés au 9^e Congrès International de la lèpre en Septembre 1968 par PARIK et GANAPATI (XIV-179); pour eux l'indocid agirait sur la névrite et la douleur mais aggraverait les lésions cutanées; et de fait LANGUILLON avait signalé dans ses observations 3 cas d'apparition de grosses bulles avec décollement et ulcération, et 5 cas d'action très médiocre sur les lésions cutanées.

III - LA THALIDOMIDE

(et les médicaments immunosuppresseurs)

Peu après les émotions et les querelles produites par les effets tératogènes de la thalidomide, SHESKIN eut l'idée d'expérimenter ce tranquillisant sur des lépreux réactionnels à Jérusalem.

A sa grande surprise il constata une amélioration spectaculaire sur les phénomènes généraux et cutanés : l'administration à 6 malades de 100 milligrammes de thalidomide 3 fois par jour entraînait en moins de 48 heures :

- un retour de la température à la normale,
- une amélioration de tous les phénomènes subjectifs,
- une résorption des nouures réactionnelles.

Parmi les 13 malades d'un autre lot, quelques uns ayant dû être traités pendant plus de 7 mois, il était alors survenu des effets secondaires transitoires à type de sécheresse des muqueuses buccale et nasale, érythème du visage, éruption bulleuse eczématiforme, mais dont le caractère de bénignité n'avait pas justifié l'arrêt du médicament.

A la suite de ces premiers jalons d'autres auteurs rapportèrent leurs résultats : citons OPROMOLLA, LAURO de SOUZO et MARQUES, CAZORT R.J. et SONGYK, DEGROS R., LORTAT JACOB B.E., CIVATTE, TRIMI-GLIOZZI, TENRENCIO de LAS AGUAS et CONTRERAS DUENAS. L'effet résolutif spectaculaire est admis par presque tous, seuls demeurent réfractaires à cette constatation les usagers de faibles doses journalières. L'action de la thalidomide s'étend, outre les phénomènes généraux aux complications locales, et aurait même permis dans certains cas la suppression des corticoïdes.

A l'Institut Marchoux l'observation de 33 réactions lépreuses graves traitées par la thalidomide a amené LANGUILLON aux conclusions suivantes :

"La thalidomide à la dose journalière de 400 milligrammes en quatre prises orales durant 7 à 14 jours entraîne généralement une disparition des symptômes généraux, cutanés, locaux et biologiques de la réaction. Cependant rien ne prouve que cette thérapeutique, qu'il est interdit de prescrire chez la femme en période d'activité génitale soit dénuée d'effets secondaires chez l'"homme".

CAZORT R.J. et YE-KUN SONG, admettant quant à eux l'efficacité incontestable de la thalidomide dans le traitement des réactions lépreuses graves, demeurent toutefois réservés en ce qui concerne les rechutes répétées ou les réactions récidivantes.

✠

✠ ✠

A la lumière de ces observations pleines de promesses et compte tenu des inconvénients que nous venons d'évoquer, n'était-il pas logique d'étudier l'action d'autres produits immuno-suppresseurs sur la réaction lépreuse ? Etant donné le peu de recul dont nous disposons et le petit nombre d'observations jusqu'à maintenant publiées nous nous bornerons à rapporter les éléments suivants :

- LANGUILLON, expérimentant chez 5 malades réactionnels l'endoxan en injection intramusculaire pendant 7 jours n'a remarqué qu'une seule amélioration, les quatre autres réactions n'ayant cédé qu'aux corticoïdes.

- Ses conclusions, qui rejoignent celles de DAVIDSON, confirment celles de SCHULTZ et FOLKSON qui ont traité sans résultat deux lots de 6 malades : l'un avec la proc Carbazine, l'autre avec des cytostatiques dérivés de la pipérazine.

- Ed. BERTRAND rapporte le cas d'un malade chez lequel la répétition des réactions lépreuses, progressivement rebelles à tout traitement, avait conduit à un état réactionnel subintrant résistant aux corticoïdes et imposant une interdiction thérapeutique grevant sérieusement le pronostic vital. L'administration de chlorambucil aux doses journalières de 6, puis 10 milligrammes avait non seulement atténué tous les signes cliniques, mais également permis, avec une tolérance hématologique parfaite, de reprendre sans inconvénient un traitement anti-hansénien intensif.

Dans l'état actuel de nos connaissances il serait prématuré de tirer une conclusion définitive sur le rôle des immuno-dépresseurs dont nous constatons seulement qu'ils n'agissent pas de façon aussi nette que la thalidomide sur la réaction lépreuse. Cependant la voie n'en est que plus ouverte à toute recherche susceptible d'élucider leurs mécanismes d'action et de préciser de façon plus certaine la place à leur accorder dans le cadre de la réaction.

IV - TRAITEMENT DES EQUIVALENTS REACTIONNELS

A la suite des diverses méthodes thérapeutiques énumérées ci-dessus et applicables à tous les cas de réaction lépreuse, il convient de réserver un chapitre spécial au traitement des équivalents réactionnels qui relève de méthodes plus spécifiques, sans exclure pour autant le traitement général de la réaction.

NEVRITE REACTIONNELLE

L'histoire de leur thérapeutique rend compte tout d'abord d'essais infructueux effectués avec la vitaminothérapie : H. FLOCH et R. HORTH publièrent en 1952 des résultats nuls avec les vitamines B, D, C, E, seule la vitamine PP possédant peut-être un effet préventif. En ce qui concerne l'utilisation des corticoïdes les avis étaient partagés. Actuellement, les auteurs qui les utilisent s'accordent à penser que leur efficacité est d'autant plus importante qu'il s'agit d'une névrite récente et que le traitement sera institué plus précocement et durera plus longtemps. La corticothérapie ainsi administrée permettrait d'empêcher l'apparition de lésions nerveuses sévères et de prévenir les délabrements tissulaires importants : SHUTTLEWORTH par exemple utilise des doses journalières de 200 milligrammes en quatre fois, puis diminue les doses pour aboutir en l'espace de un mois à 25 à 50 milligrammes quotidiens.

Dans les névrites de moyenne importance COCHRANE utilise au début l'ACTH à la dose de 10 à 20 milligrammes par jour, puis un traitement d'entretien de 2 milligrammes d'ACTH retard associé à la delta cortisone ou hydrocortisone (de 20 à 40 mg à 2,5 mg en 5 à 9 jours).

Dans les cas plus sérieux JOPLING et COCHRANE recommandent l'association des voies locales et générales, le traitement consistant alors à :

- Arrêter la thérapeutique spécifique,
- pratiquer des injections locales de procaïne et d'hydrocortisone,
- y associer systématiquement cortisone ou ACTH par voie générale,
- ne pas hésiter à recourir au traitement chirurgical si la sédation des troubles n'est pas immédiate.

A l'Institut Marchoux nous considérons que la névrite exige un traitement chirurgical d'urgence dans les cas graves; par exemple pour la névrite du cubital : endoneurolyse fasciculaire selon la méthode de CARAYON suivie d'une transposition; dans les cas plus bénins : injections locales et répétées d'hydrocortisone associées à un anti-inflammatoire de type Chymotrypsine ou hyaluronidase.

La thalidomide agit également sur la névrite réactionnelle : SHESKIN a mesuré la vitesse de conduction motrice du nerf avant, pendant et après l'administration du médicament, lequel semble réduire ou même prévenir les altérations des nerfs et des muscles causées par la réaction neurale.

Pour conclure, le rôle attribué à la corticothérapie vis-à-vis des névrites graves avec lésions irréversibles n'est jamais que préventif, ce qui signifie qu'elle n'agira que si les lésions ne sont pas encore constituées. Dès leur installation la seule ressource restante demeure le recours à la chirurgie.

ORCHITES REACTIONNELLES

En ce qui les concerne les travaux sont nombreux : LECHAT a consacré un article au traitement de 6 de ces équivalents réactionnels, dont 5 reçurent 10 milligrammes d'ACTH quotidiens pendant 3 à 5 jours. La cédation de l'oedème et de la douleur fut très rapide. Un malade reçut sans incident une dose unique de 60 milligrammes et connut les mêmes améliorations que les autres.

LESIONS OCULAIRES

L'utilisation des corticoïdes, seul remède véritablement efficace dans ce cas, représente un autre aspect positif de leur administration dans la lèpre : au VI^e Congrès International de Léprologie en 1954, alors que l'ensemble des membres se montrait encore réticent à l'égard de l'emploi de l'ACTH, FLOCH précise que l'unanimité était entière en ce qui concerne l'effet des corticoïdes sur les lésions oculaires hanséniennes.

Deux voies d'administration sont possibles, générale et locale, la première ne donnant à elle seule que des résultats aléatoires (LECHAT, PHAN VAN QUANG).

Si quelques auteurs utilisent l'association des voies générale et locale, la plupart se contentent de l'application locale selon le schéma suivant : LAUDAU et GABBAY, CHAUSSINAND, KOFF, LECHAT :

- . Arrêt ou diminution de la chimiothérapie spécifique,
- . application de mydriatiques,
- . application de compresses chaudes et d'un traitement antibiotique local;
- . administration de corticoïdes locaux :

a) Soit sous forme de collyre à 0,4 - 1 ou 2 % (selon les cas 1 goutte par heure à 1 goutte 3 fois par jour).

b) Soit en injection sous-conjonctivale après anesthésie locale :
0,5 millilitres d'acétate de cortisone à 1 ou 2 p. 100 2 fois par semaine.

Dans l'ensemble, iritis et uvéites répondent aux injections sous conjonctivales sans effets secondaires et avec de rares rechutes quand on réussit à obtenir la dilatation de la pupille; sur une pupille en myosis irréductible au contraire, les résultats sont nuls.

On peut donc en conclure que si la corticothérapie constitue la thérapeutique de choix pour les lésions oculaires débutantes, il ne faut plus rien en espérer à partir du moment où elles sont devenues irréversibles.

LESIONS ARTICULAIRES

Dans la réaction lépreuse et en particulier au niveau de la main elles relèvent de deux mécanismes :

- D'une part une raideur de type rhumatismal intéressant les articulations interphalangiennes et métacarpophalangiennes.
- D'autre part, des troubles trophiques produisant une raideur généralisée mais plus localisée aux extrémités.

L'intérêt du traitement (médical et orthopédique) est d'éviter les déformations irréversibles en position vicieuse, il devra donc être entrepris suffisamment tôt, lors de la poussée articulaire aiguë contemporaine de la réaction.

L'arrêt des sulfones ou des sulfamides fera place à l'administration de corticoïdes destinés à lutter contre les phénomènes douloureux et oedémateux.

Dans les cas légers et moyens le chirurgien devra guêter les premiers signes d'atteinte articulaire et encourager le patient à mobiliser, malgré la douleur, chaque articulation dans toute son amplitude plusieurs fois par jour.

Quand la douleur est trop forte il convient de mettre en place une attelle : la plus simple est constituée par une demi-sphère de caoutchouc mousse de 6 centimètres de diamètre placé sur une planchette plate en bois. L'avant-bras repose sur l'attelle et les doigts sont fléchis autour de la sphère maintenue par une bande non serrée. L'attelle est retirée pour exécuter les premiers mouvements, puis remise.

Dans les cas où les paralysies sont devenues irrémédiables et lorsque de nouvelles paralysies n'apparaissaient pas, on a alors recours à la cure chirurgicale des lésions ainsi stabilisées : elle consiste à pratiquer la capsulctomie de l'articulation métacarpophalangienne et quelquefois allonger les tendons des extenseurs.

Pour les atteintes autres que celles des mains on utilisera de la même manière un traitement médical associé à une cure orthopédique en position de fonction.

Mais il est clair que comme dans tous les cas précédents, le but essentiel du traitement est d'intervenir de façon suffisamment précoce pour demeurer uniquement médical conservant de ce fait un caractère plus préventif que palliatif.

✂

✂

✂

V - LE B663

Le B.663 Geigy ou lamprène est un dérivé de la phénazine qui fut d'abord étudié par V.G.BARRY (1957) et CHANG (1959) dans la tuberculose expérimentale de l'animal, puis sur d'autres mycobactéries.

Par la suite, expérimenté par BROWN et L.M.HOGERZELL dans la lèpre lépromateuse avec des résultats certains, divers auteurs l'utilisèrent à leur tour dans cette forme de lèpre et rapportèrent les résultats suivants au cours d'un symposium tenu à Londres en septembre 1968, à l'occasion du Congrès International de Léprologie (HASTINGS et TRAUTMAN, IMKAMP, SCHULTZ, WARREN, PETTIT, BARBA RUBIO, CATTI et coll., RENDERS, DAVIDSON) :

En ce qui concerne l'activité thérapeutique du B663 on observe une chute de l'index morphologique analogue à celle obtenue avec des doses standard de D.D.S. (ce qui est un sérieux argument en faveur de l'efficacité du médicament), mais une baisse moins nette de l'index bacillaire. Parallèlement à une récupération sensible de l'état général ces auteurs remarquent qu'il n'existe pas d'aggravation des lésions cutanées, nerveuses et oculaires, sans aller pour autant jusqu'à prononcer le terme d'amélioration.

Hormis une pigmentation rouge ou gris ardoise atteignant avec prédilection les parties exposées à la lumière, il ne semble pas exister d'effets toxiques graves ni cancérigènes aux doses habituelles de 100 à 300 milligrammes par jour. Par contre avec des doses dépassant 300 milligrammes par jour il a été signalé des troubles d'ordre digestif (anorexie, nausées, légère diarrhée, vomissements), des vertiges isolés, un discret prurit suivi de desquamation cutanée.

La posologie moyenne de 100 à 300 milligrammes par jour est la plus couramment utilisée sous couvert d'une adaptation particulière à chaque malade et fait du B663 un médicament anti-hansénien dont l'activité est admise par beaucoup.

Dans le cadre de la réaction lépreuse cependant les avis sont partagés :

Pour certains le B 663 entraînerait une augmentation de la tolérance à la D.D.S. : des malades traités à nouveau par la D.D.S. après une cure de B 663 verraient leurs réactions diminuer de fréquence et d'intensité (ATIOKSON - 1967).

BROWN estime pour sa part que le B 6663 semble prévenir par son activité anti-inflammatoire, aussi bien la première apparition d'érythème nouveau lépreux que les poussées et les exacerbations réactionnelles ultérieures. A des doses quotidiennes de 200 milligrammes il est arrivé à interrompre le traitement hormonal chez des malades réactionnels, comme d'ailleurs plus tard HASTINGS et TRAUTMAN, IMKAMP (1968).

Par contre PETTIT estime que de telles doses ont un effet thérapeutique insuffisant et que certains cas de réactions graves et réfractaires nécessitent des doses journalières allant jusqu'à 600 milligrammes.

Cette opinion rejoint tout à fait la conclusion d'une expérience thérapeutique tentée à l'Institut Marchoux et dont les résultats obtenus jusqu'à maintenant incitent à une mise en garde prudente quant à l'efficacité du B 663 sur la réaction lépreuse.

Nous avons choisi 20 malades atteints de réaction lépreuse authentique et sérieuse (température supérieure ou égale à 39°C, nouures nombreuses et disséminées, C.R.P. égale = 4 +), et qui n'avaient jamais reçu de B 663. Parmi eux 16 présentaient des névrites, 3 une gynécomastie, 2 ont développé une orchite, 2 autres des épistaxis, 1 a été hospitalisé pour une orchite réactionnelle. Les résultats se répartissent comme suit :

1 - Chez aucun de ces malades nous n'avons noté d'apyrexie avant le 5^e jour : après une chute en lysis la fièvre a cédé dans 4 cas entre le 5^e et le 10^e jour, dans 10 cas entre le 10^e et le 20^e jour, les autres malades ont dû attendre le 20^e jour et d'avantage pour retrouver une température normale.

2 - En ce qui concerne l'altération de l'état général, les douleurs articulaires et les nouures, nous avons constaté un début de récupération dans 7 cas avant le 5^e jour, dans 7 cas du 5^e au 10^e jour, les autres patients n'ayant subi aucune amélioration clinique avant le 12^e jour. La négativation de la CRP s'échelonne du 10^e au 45^e jour.

3 - Il faut également tenir compte de 4 cas de troubles digestifs à type d'intolérance (glossite, diarrhée) dont l'importance n'a pas nécessité la suspension du traitement, ainsi que 2 rechutes fébriles avec nouures et nouvelles positivités de la C.R.P.

4 - Enfin deux aspects nous ont paru assez significatifs :

a) chez 5 malades l'éclosion de bulles avec passage à la suppuration nous a obligé à joindre au traitement une thérapeutique antibiotique dont les effets bénéfiques ont commencé à se faire sentir dès le 5^e jour.

b) Chez une malade (Fanta LEIMAN) l'intensité des phénomènes généraux et locaux suivis d'une suppuration importante au niveau de nombre de nouures ont contraint, après 15 jours de traitement par le B 663, à supprimer ce dernier et à administrer à partir du 5^e jour un traitement corticoïde substitutif sous couverture antibiotique dont les conséquences sur l'amélioration clinique ont mis une semaine à se dessiner. Les doses utilisées, comprises entre 3 et 6 capsules de 100 mg par jour, ont été atteintes par palliers successifs, eux-mêmes suivis de doses progressivement décroissante que nous n'avons arrêtées qu'après le retour à la normale de tous les signes cliniques et la négativation de la C.R.P. Il est clair qu'en ce qui concerne la réaction lépreuse, les conclusions suggérées par cette expérience ne nous permettent pas de superposer l'effet du B 663 à celui des thérapeutiques hormonales et immuno-suppressives, dont l'administration était suivie en 2 à 5 jours d'une amélioration clinique spectaculaire.

Cependant le caractère anti-hansénien de ce médicament ne doit pas faire perdre de vue l'intérêt d'une thérapeutique spécifique n'imposant pas l'abstention en cas de réaction lépreuse.

Si l'efficacité du B 663 sur la réaction isolée demeure sujet à caution, sans doute n'en conserve-t-il pas moins le double avantage d'être curatif sur la lèpre et préventif de la réaction lépreuse.

Le caractère quelque peu encyclopédique du tableau que nous venons de dresser fait ressortir de façon évidente la difficulté qui est celle du thérapeute face à la réaction lépreuse. Cependant il serait inexact de s'appuyer sur le nombre et la variété de ces thérapeutiques comme gage de leur inefficacité, si tant est qu'à côté des réactions bénignes qui semblent réagir pour leur propre compte, indifférentes à toute thérapeutique, les réactions graves ne se montrent véritablement influencées que par un petit nombre d'entre-elles.

Depuis leur apparition, les corticoïdes, associant à une diminution considérable de la durée et de l'intensité des symptômes un effet curatif sur la maladie lépreuse elle-même, ont acquis une place privilégiée dans la thérapeutique de la réaction et suscité des recherches plus poussées dans le domaine des anti-inflammatoires.

Loin de répondre à ce que l'on attendait d'eux l'expérience a montré qu'aucun des anti-inflammatoires non corticoïdes ne pouvait prétendre à un rôle comparable à celui du traitement hormonal, ce qui conduit à penser, en corrélation avec les données de la pathogénie, que l'efficacité thérapeutique ne serait pas tant d'ordre anti-inflammatoire que cortisonique.

En ce qui concerne les immuno-suppresseurs dont le chef de file, (la thalidomide), d'activité incontestée sur la réaction lépreuse, semble pourtant apporter un éclaircissement à certains aspects pathogéniques de la réaction, nous nous bornerons à en souligner l'activité très inégale laissant ouverte le voie de deux explications possibles au rôle de la thalidomide : immuno-suppresseur ou cortisone-like ?

Quant à l'expérience que nous avons rapportée, elle semble suffisamment concluante pour conseiller la plus grande réserve dans le traitement de la réaction lépreuse par le B 663.

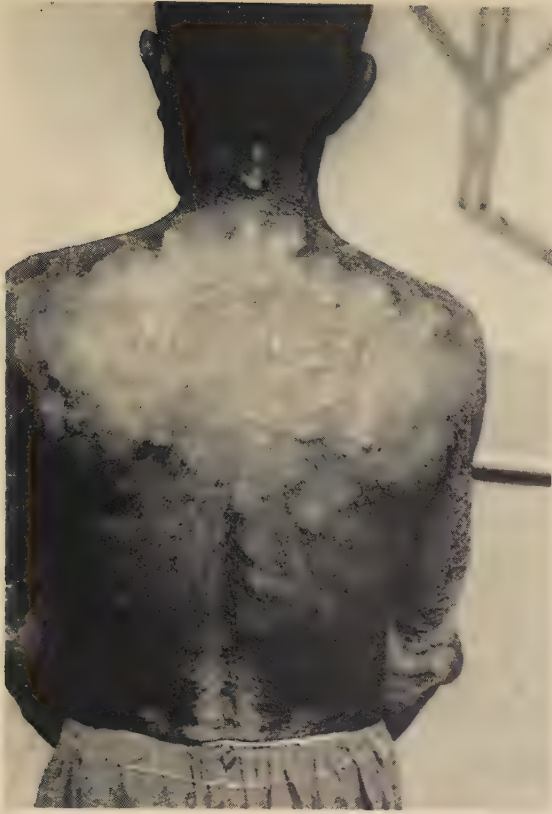


Fig. 1 et 2 - Exemple de nouures disséminées sur le dos, la nuque, les épaules et les bras.



Fig. 3 - Tracé de la collerette de desquamation faisant suite à la désinfiltration des nouures.

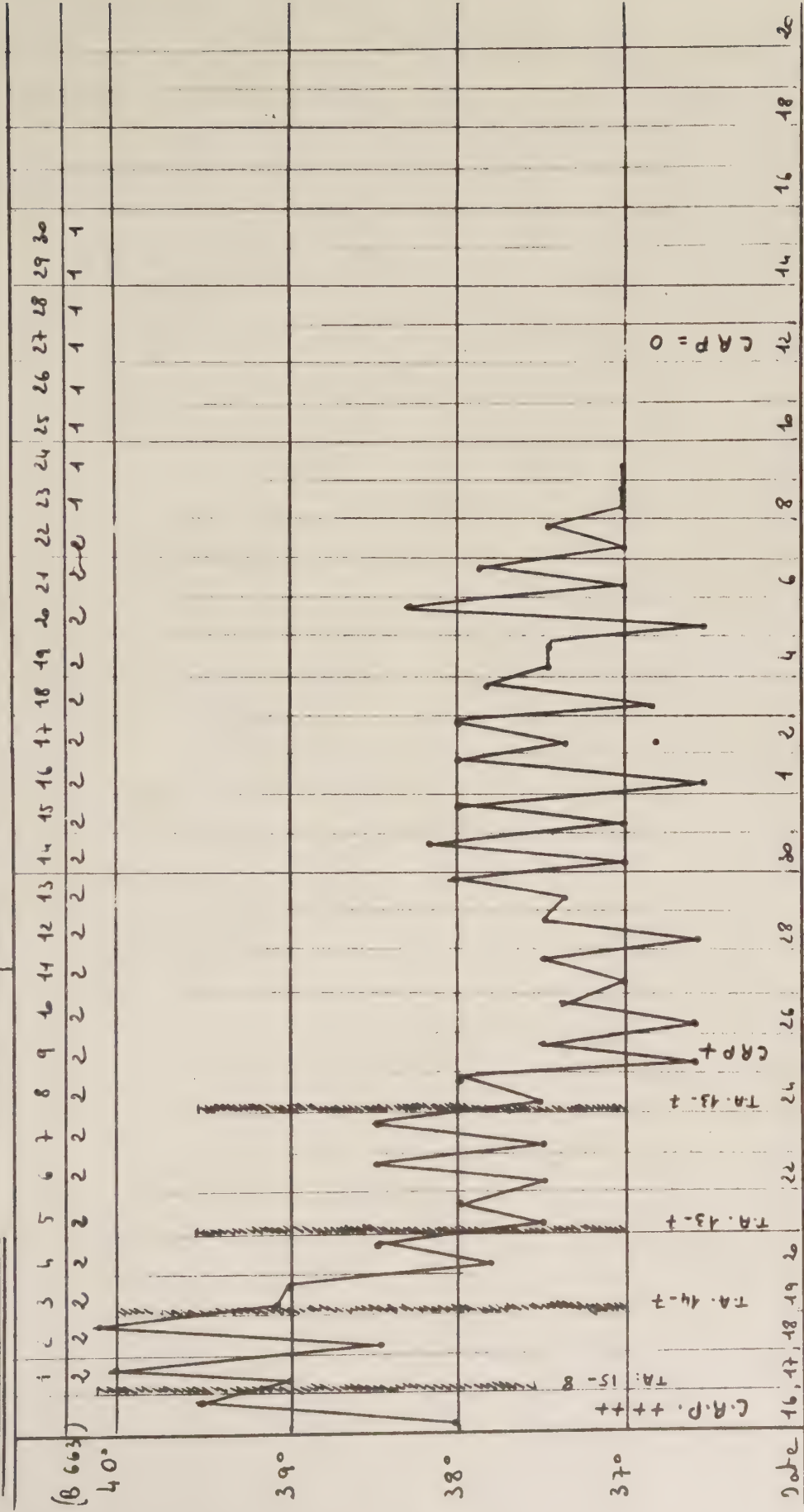
ILASSANA KONATÉ 43 ans - ♂ -

Examen clinique

Examen clinique		Premier jour: 19/10/68		48 h. après: 19/10/68		96 h. après: 21/10/68		8 jours: 25/10/68	
Poids:	52 kg	53 kg	53 kg	53 kg	52 kg				
Température:	39°5 C	39° C	39° C	37° C	36°5 C				
Tension artérielle:	15/8	14/7	14/7	13/7	12,5/8				
Pouls:	80/min	90/min	90/min	85/min	80/min				
Examen cutané:	Nouveau de la taille d'une poire rossette.		Début de infiltration		Dér infiltration: guérison		Dér infiltration: on perque complètement.		
Visu, face ant. thorax, haut du dos, vég. on brins, cou, face.			Tendances bulleuses zone frontale droite - Pas de modification Sensibilité totale				Nouveau disparu N. I. Dér infiltration des bulles du tronc + face. Sensibilité ↓		
Neuf:	Ebsanche de quille 5° à 6° de droite								
Jeune:	Dér net disparu à 12 h 00 resp.								
Intestins:									
Foie:	Volume normal								
Rate:	Non perceptible								
Ganglions:	A diaphragme inguinale droite								
Divers:									

Observation divers: Début de l'amélioration de l'état général: 4 jours de traitement.
Dure totale du traitement: 30 jours.
Absence de complication (de la réaction lépreuse).

Lamona Kondé - Treatment General: FANASIL - Diagnostic: Réaction hémure - Salle Paroche



October 1968

GR: 3.400.000
 GB: 14.000
 VS: 75mm
 Azotémie: 0,40 g/l
 Glycémie: 0,83 g/l
 Urée: 0
 Transaminases: SGOT: 42
 SGTP: 23

November 1968

Paroche

GR: 2.400.000
 GB: 14.000
 VS: 75mm
 Azotémie: 0,30 g/l
 Glycémie: 0,81 g/l
 Transaminases: SGOT: 17
 SGTP: 14
 Urée: 0
 Transaminases: Alb: 0

ATTASSELY KONE: 30 ans - 6 -

Examen Clinique

de premier tour: 5/11/68

68 hours apri: 7/14/68

96 hours after: 9/11/68

8² 0m: 13/11/68

Poids 52 kg

Temperature: ----- 39.0 C

Tension actuelle: 14/7

Porbe: 420/mm

lisions entières: Nouven de la taille d'un

[illegible]

du theoric, l'ave, l'ave externe du vinces

Nachrichte des Medizins.

۲۳۲

کتابخانه

Foie: volume normal

R_{off}	Non-polymer
------------------	-------------

Gen 9

Diver

Aggravated: 6 Nov.

Début de l'ani-
 mation EG:
 Après 5 jours de tt.

•.D. ١٠٠٠

! Gebet der Collette

de desquamation

Write down

1

11

1

A demofathia

dir. over

No more we see
the distant light

۱۰۰

八

1

/

6

A deno for this

Par le changement

۱۰
 ۱۱
 ۱۲
 ۱۳
 ۱۴
 ۱۵
 ۱۶
 ۱۷
 ۱۸
 ۱۹
 ۲۰
 ۲۱
 ۲۲
 ۲۳
 ۲۴
 ۲۵
 ۲۶
 ۲۷
 ۲۸
 ۲۹
 ۳۰
 ۳۱
 ۳۲
 ۳۳
 ۳۴
 ۳۵
 ۳۶
 ۳۷
 ۳۸
 ۳۹
 ۴۰
 ۴۱
 ۴۲
 ۴۳
 ۴۴
 ۴۵
 ۴۶
 ۴۷
 ۴۸
 ۴۹
 ۵۰
 ۵۱
 ۵۲
 ۵۳
 ۵۴
 ۵۵
 ۵۶
 ۵۷
 ۵۸
 ۵۹
 ۶۰
 ۶۱
 ۶۲
 ۶۳
 ۶۴
 ۶۵
 ۶۶
 ۶۷
 ۶۸
 ۶۹
 ۷۰
 ۷۱
 ۷۲
 ۷۳
 ۷۴
 ۷۵
 ۷۶
 ۷۷
 ۷۸
 ۷۹
 ۸۰
 ۸۱
 ۸۲
 ۸۳
 ۸۴
 ۸۵
 ۸۶
 ۸۷
 ۸۸
 ۸۹
 ۹۰
 ۹۱
 ۹۲
 ۹۳
 ۹۴
 ۹۵
 ۹۶
 ۹۷
 ۹۸
 ۹۹
 ۱۰۰

me d. an.

二

/ /

99m in grain and
dirt with

Observation diverses

- Absence de complications -

III FANTA DIALLO - ♀ - 27 ans

Examen Clinique

Premier jour: 30/10/68

Poids: 44 kg
 Température: 39.5°C
 Tension artérielle: 10/5
 Pouls: 120/min
 dièse: Nouveau: Nouveau de la taille petit po.
 Tendance bulleuse généralisée: dos, jambes,
 parties ant. thorax, face, av. bras, cuisses, fesses

dièses: Nouveaux:
 Névrite droite < médian
 gauche: < cubital

foie:

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

48h après: 1/11/68

Poids: 42 kg
 Température: 40.5°C
 Tension artérielle: 10,5/5
 Pouls: 120/min
 dièse: Augmentation de la tendresse bulleuse (thorax +++)

Névrite + m. ext.
 + Sc. p. ext.

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

96h après: 3/11/68

Poids: 40 kg
 Température: 38.6°C
 Tension artérielle: 11/6
 Pouls: 120/min
 dièse: Pas d'amélioration

Névrite Sc. p. ext.
 m. ext. dimin. la m. ext.

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

8 jours: 7/11/68

Poids: 39 kg
 Température: 37.5°C
 Tension artérielle: 11/7
 Pouls: 100/min
 dièse: Bulles en plente
 dimin. bien de
 l'insufflation

Névrite Sc. p. ext.
 m. ext. dimin. la m. ext.

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

foie: //

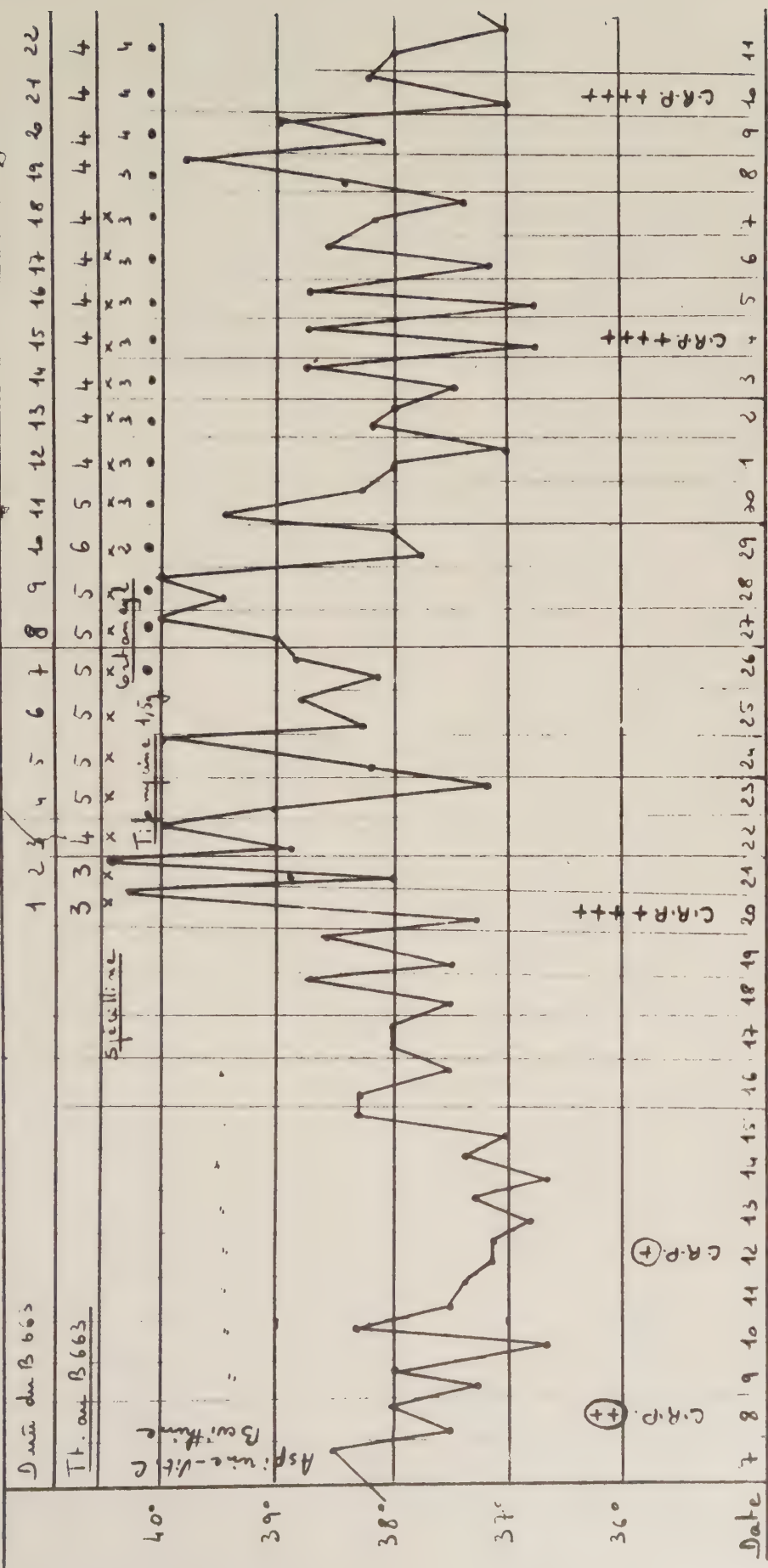
Bilan

Durée de H. 40 jours
 Adm. mitral: on A.B.
 15 jours
 Appareil stable
 après 17 jours de
 traitement.
 Négativisation de
 la C.R.P. après 60 jours

Observation divers:

→ 7/11/68: Disette amélioration E.G. - chute thermique en lys.
 → 8/11/68: Début d'amélioration des bulles - guérison E.G.
 → 9/11/68: Tendance à la déinfiltration des noues et amélioration des bulles.
 → 11/11/68: Bulles presque entièrement résorbées; apparence -
 → 14/11/68: Amélioration importante: Bulles améliorées, volutelle des granulations, apparence stable.

Fanta Gervais - Traitement Général : FANASIL - Diagnostic : réaction hépato -



Novembre 1968

Décembre 1968

G.R. 2.800.000
 G.B. 25000
 VS < 110 mm
 VS < 127 mm
 Azotémie: 0,30 g/l
 Créatinie 0,81 g/l
 Transaminases < 50 U
 Transaminases < 50 U
 Urée < 10
 Urée < 10

Picélement de l'un des
 bulles: anéctique main
 l'un rembrunisse B.H.

Löhne



Cette observation fait partie des réactions partiellement graves de maladie sensible

CONCLUSION

Au terme de cet exposé au cours duquel nous avons successivement défini et décrit l'érythème noueux lépreux en le distinguant d'autres phénomènes pathologiques qui lui ressemblent, cherché à éclaircir son mécanisme et tenté d'établir un lien entre les hypothèses pathogéniques et les données de la thérapeutique, se pose une question qui reste encore pour certains un élément de désaccord : la place à accorder à la réaction lépreuse dans le cadre général de la lèpre.

Si quelques auteurs ont voulu prêter à l'érythème noueux lépreux un pronostic favorable en invoquant une augmentation de la résistance du sujet, confirmée selon eux par l'apparente amélioration de l'évolution ultérieure de la maladie, il semble raisonnable de se rallier à l'opinion de la majorité qui attribue à la réaction lépreuse un caractère péjoratif. Outre les données de la pathogénie qui basent la réaction sur une diminution de la résistance du sujet vis-à-vis de sa maladie, nombre d'arguments s'ajoutent en faveur de cette hypothèse.

- 1) L'érythème noueux lépreux se rencontre chez des sujets présentant un index bacillaire élevé.
- 2) L'érythème noueux lépreux est une cause de mort pour certains lépreux.
- 3) Il oblige dans nombre de cas à arrêter la thérapeutique spécifique, grevant ainsi l'évolution ultérieure de la maladie.

4) Nous avons vu les risques d'accentuation irréversible des équivalents réactionnels.

Ceci nous incite à envisager la réaction lépreuse beaucoup plus comme une complication de la lèpre que comme une étape augmentant la résistance du sujet vis-à-vis de sa maladie.

✠

✠ ✠

Pour résumer ce qui précède nous considérons la réaction lépreuse comme une complication de la lèpre lépromateuse survenant à la faveur d'une déficience momentanée de la corticosurrénale altérant la résistance du sujet vis à vis de sa maladie, déficience qui s'inscrit dans le chapitre encore très complexe de l'allergo-immunologie.

Si les progrès des recherches étiologiques ont mis en évidence le rôle de facteurs déclenchants dont la connaissance de certains d'entre eux permet d'éviter dans un nombre précis de cas l'apparition de la réaction lépreuse, cette complication n'en demeure pas moins encore inévitable dans la majorité des cas.

Fort heureusement les réactions de gravité faible ou moyenne sont de beaucoup les plus fréquentes, et sans aller jusqu'à conseiller l'abstention thérapeutique il semble suffisant d'administrer un traitement adjuvant visant seulement à améliorer l'état général du malade (à l'Institut Marchoux l'expérience que nous avons pratiquée sur le B 663 n'a porté que sur 20 sujets, mais durant la même période un nombre équivalent de malades s'est présenté dont la bénignité des symptômes réactionnels ne nous a pas paru justiciable d'un traitement autre que l'aspirine et la vitamine C.

Par contre en ce qui concerne les réactions de gravité certaine, nous pensons qu'il est indispensable d'utiliser une médication plus spécifique.

Laissant de côté l'émétique dont l'activité est certaine mais incomplète dans les cas gravissimes, nous ne retiendrons jusqu'à présent que le groupe des corticoïdes et la thalidomide parce que l'expérience s'est montrée concluante. Loin de nier les inconvénients inhérents à leur administration nous admettons toutefois qu'ils constituent pour certains malades la seule voie de guérison, en attendant que les lignes de recherche ouvertes par les données actuelles de la pathogénie permettent d'aboutir à la suppression du caractère encore quelque peu empirique et symptomatique de ces thérapeutiques.

Vu, le Président de Thèse :

Pr DUPERRAT

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr BROUET.

Vu et Permis d'Imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABE M., CHINONE S. and HIRAKO T.
"The rheumatoid - Factor-like substance and antistreptolysin O antibody in leprosy serum. Significance in erythema nodosum leprosum".
Int. J. of lep. July-Sept. 1967. Vol.35 n° 1, p.336-344.
- 2 - ATKINSON A.J., SHEAGREN J.N., RUBIO J.B., KNIGHT V.
"Evaluation of B 663 in human leprosy".
Int. J. lep. Apr; Juin 1967, Vol.35 n°2, p.119-127.
- 3 - ARGUELLES CASALS D.
"La cortisone et la réaction lépreuse".
Bull. Soc. Cubana Dermat. y sif. 1953, 10, p.23-27.
- 4 - BASSET A., PENE P., CALAIN R., SOW A.M.
"Allergides nodulaires lépreuses".
Bull. Soc. Med. Afr. Noire. 1960, n° 3, p.266-268.
- 5 - BEAUDIMENT et LAVIRON in VAUCEL
"Traitement des réactions lépreuses".
Med. Trop. p.1466, 1954.
- 6 - BECHTOL L.M.
"Malestias intercorrentes coma causas de reações leproticas".
Rev. Bras. Leprologia. Sao Paulo Déc.1938, Vol.6 n°4, p.451-459.
Trop. Dis. Bull. juil.1939, Vol.36 n° 3, p.245-246.
- 7 - BERTRAND E., SENTILHES L., AYE R., HEROIN P., BAUDIN L., ARABE P.
"Le traitement immuno-suppresseur a-t-il sa place dans le traitement de la réaction lépreuse subintrante".
Conf. Techn. O.C.C.G.E. - Bamako. Avr.1968.

8 - DEYTOU D.

"Les épisodes exanthématiques survenant chez les lépreux en traitement".

Bull. Soc. Path. Exot. 1963, n°2, p.137-149.

9 - BOENJANIN R.

"The therapy of leprosy in clinical practise and omnadin injections for leprosy reaction".

Genusk. Tydschr. v. Neder. Indie. 31 Mai 1938, Vol.78 n° 2, p. 1311-1322.

Trop. Dis. Bull. Mars 1939, Vol.36 n°3, p.245-246.

10 - BOX Louise A.

"Benadryl in acute lepra reaction".

Hawai Med. Jl. Mars-Avril 1948., Vol.45 n° 8.

11 - BRAJEUX A.

"L'emploi des corticoïdes dans la maladie de Hansen".

A propos d'une observation.

Thèse Octobre 1963.

12 - BROWNE S.G. et HOGERZEIL

"Long acting Prednisilone in the control of lepra reaction".

Leprosy Rev. 32 (4), p.269, 1961.

13 - BROWNE, DAVIS.

"Reaction in leprosy precipitated by small dose vaccination".

Lep. Rev. Oct.1962, Vol.33 n°4, p.252-255.

14 - BROWNE S.G., et HOGERZEIL L.M.

"The treatment of lepra reaction with an azulène derivative" AZ.8".

Int. Jl. Lep. Jul.Sept.1961, Vol.29, n°3, p.318-323.

15 - BROWNE S.G. et EILISH RIDGE

"Toxic epidermal necrolysis".

British Medical Journal. Febr.25, 1961, Vol.1, p.550-553.

16 - BROWNE S.G. and HOGENZEL L.M.

"B 663 in the treatment of leprosy. Protein : nary report of a pilot trial".

Lep. Rev. Janv.1962, Vol. XXXIII n°1, p.6-18.

17 - BROWNE S.G. and HOGENZEL L.M.

"B 663 in the treatment of leprosy. Supplementary report of the pilot trial".

Lep. Rev. Jul.1962, Vol.XXXIII n° 3, p.182-184.

18 - BROWNE S.G.

"Erythema Nodosum in leprosy".
J. chrom. Dis. 16 p. 22-30, 1963.

19 - BROWNE S.G.

"Corticostéroïdes in leprosy. A guide to their systemic use".
Lep. Rev. Juin 1964, Vol.35 n° 4, p.157-163.

20 - BROWNE S.G.

"Corticostéroïd in leprosy".
Leprosy Rev. 1964, Vol.35, p.157-163.

21 - BROWNE S.G.

Postéroïd nodular panniculitis and the erythema nodosum leprosum .
Derm. Int. 1965. Vol.4 n°4, p.215-218.

22 - BROWNE S.G.

"B 663, possible anti-inflammatory action in lepromatous leprosy"
Lep. Rev. 1965, Vol.36 n°1, p.9-11.

23 - BROWNE S.G.

"Treatment of leprosy with B 663. Appraisal of the pilot trial
after three years".
Lep. Rev. 1965, Vol.36 n°1, p.13-15.

24 - BROWNE S.G.

Red and black pigmentation developing during treatment of
leprosy with B 663".
Lep. Rev. 1965, Vol.36 n°1, p.17-20.

25 - BRUSCO C.M. and MASANTI J.G.

"Causes of death of leprosy patients. Influence of lepra reactions
and Renal disaeese".
Int. Jl. Lep. Vol. 31 n° 1, Janv.March.1963, p.14 à 24.

26 - BUSH O.B. in :

"C Reactive Protein in leprosy".
Internat. J. Leprosy. 26 (2). p.123-126, 1958.

27 - BUNGELER W.

"Die Allergischen Reaktionen bei tuberkuli der lepra".
Klin. Wach. 30 Mars 1940, Vol.19 n° 13, p.299-302.
Tub. Dis. Bull. Avril 1941, Vol.38 n° 4, p.220.

28 - CALDEIRA R. da Gloria.

"Contribuicao a terapeutica da reaccio leprotica".
Rev. Brasil Leprol. Sao Paulo. Déc.1945, Vol.13 n°4, p.277-279.
Trop. Dis. Bull. Déc. 1946, Vol.43 n° 12, p.1153.

29 - CAMPOS N.S.

"Evolução rara de dos casos de lepra na infancia (lepra tuberculoid reaccional).
Rev. Bras. Lep. Sao Paulo. Déc.1939, Vol.7 n°4, p.395-403.
Trop. Dis. Bull. Mai 1940, Vol.37 n°5, p.338.

30 - CANIZARES O.

"Unuseful results of the treatment of E.N.L. with indomethracin".
Dermatologia. Mexico 1966, Vol.10 n°3, p.265-269.

31 - CARAYON A.

"Effets des états réactionnels sur la main du lépreux".
Bulletin de la Société d'Afrique Noire (Langue française) 1968.

32 - CARBONI E.A. et FERNANDEZ J.M.M.

"El mecanismo de la reaccion leprosa y en tratamiento racional".
Leprologia - 1 - 1956, p.51-54.

33 - CARDAME, GATTI, BLANCHI, BALINE, CARBERA

9è Congr. Int. Lep. Londres. Sept.1968. XIV - 168.

34 - CASTRO N.O., ARCURI P.B., USANDIVARAS R.L., CONEJOS M., BONATTI A.A.
LEBRON J. et TORANZOS L.B.

"Prednisolone y fenomeno de wade".
Arch. Arg. Derm. Tome 9 n°1, p.53 à 59. Mars 1959.

35 - CASSIANO T.P.

"Reacao leprotica erysipelatoide".
Rev. Bras. Lep. Sao Paulo 1937, Vol.5 n° spécial p.321-327.

36 - CAZOFT R.J. et YE KUN SONG

"A trial of thalidomide in progressive lepra reaction".
Cur. Ther. Res. New York June 1966, Vol.8 n°6, p.299-311.

37 - CHAKRAVARTHY A.K.

"Climate and reaction in leprosy".
Lep. in India. Apr.1966, Vol. 38 n°2, p.99-102.

38 - CHAMON et PESTEL

"Contribution à l'étude de la réaction d'inversion dans la lèpre".
Bull. Soc. Path. Exot. 1958, Vol.51, n° 534.

39 - CHAUSSINAND, DESTOMBES et BOURCART

"Transformation en lèpre tuberculoïde de 2 cas de lèpre pré-lépromateuse au cours d'un état de réaction".
Int. Jl. leprosy. 1958. Vol. 28, n° 224.

- 40 - COCHRANE R.G., RAJ M.P. et ROY E.
"Treatment of acute lepra reaction".
Lep. in Ind. Juil.1939, Vol.11 n°3, p.74-81.
Trop. Dis. Bull. Mai 1940, Vol.37 n° 5, p.342-343.
- 41 - COCHRANE R.G. and DAVEY T.F.
"Leprosy in theory and practice".
p.143-149 / p.190-203 / p.317-323 / p.336 à 343 / p.355.
- 42 - CONTRERAS F., GUILLEN J., TORELLA E.
"Antigene esphenico para la reaccion alergica en la lepra".
Rev. Fontilles. Valencia. Juillet 1949, Vol.2 n° 4, p.312-314.
Trop. Dis. Bull. Avril 1950, Vol.47 n° 4, p.369.
- 43 - CONSIGLI C.A., BIAGGINI R., VASQUEZ.
"El tratamiento de la reaccion leprosa con prednisolone".
Leprologia. Buenos Aires - 3 - 1958, p.16-20.
- 44 - CONTRERAS F., GUILLEN, MIGUEL S., TERENCEIO et TABANI.
"Traitement des RL par la cortisone".
Rev. Fontilles Valencia 1955. Juil., V. 3, n°8, p.555-571.
- 45 - CONTRERAS F., GUILLEN V., TERENCEIO J. et TARABINI C.G.
"Pronostico de la lepra reaction".
Rev. Lep. Fontilles 4 - 1958, p.317-323.
- 46 - CONVIT, J.SOTO, SHESKIN J.
"Thalidomide therapy in E.N.L.".
Int. Jl. Lep. 1967, Vol. 35, n°4, Pt 1, p.466-451.
- 47 - CORRAJES PADILLE H.
"Lucio's phenomenon in leprosy. Antiamalarit drugs in the management of lepra reaction".
Derm. Int. 1965. Vol.4, n° 3, p.147-150.
- 48 - COSTE F., BLUM P., BASSET A.
"ACTH et sulfones, action de l'ACTH sur une réaction lépreuse chez un malade traité par les sulfones".
Bull. Soc. Franc. Derm. Syphil. Déc.1951, p.583.
- 49 - DAVEY
"The treatment of leprosy with sulphetrone".
Lep. Rev. 1948, Vol.29 n°55.
- 50 - DAVIDSON A.R.
"Erythema nodosum leprosum".
Lep. Rev. Avril 1959, Vol.XXX n°2, p.112-113.

51 - DECOS R., LORTAT-JACOB E., CIVATTE J., DANIEL F.

"Action rapidement résolutive de la thalidomide sur les poussées de la lèpre".

Société de dermat. et de syphil. Séance du 13 Oct. 1966.

52 - DESTOMBES P. et CHAMBON L.

"Traitement des réactions lépreuses par la phényl-butazone".

Bull. Soc. Path. Exot. Vol. 48, p. 454-458, 1955.

53 - DONNER R.S. et SHIVELEY J.A.

"The lucio phenomenon in diffuse leprosy".

Ann. Int. Med. 1967, Vol. 67 n° 4, p. 831-836.

54 - DORENLOT H.

"Huit cas de réactions lépreuses traités par l'A.C.T.H.".

Bull. Soc. Path. Exot. Juil 1952, Vol. 4, p. 56-65.

55 - DUPERRAT B. et BASSET A.

"L'ACTH dans le traitement de la lèpre".

Memoria del VI Congrès International de lepra. Madrid 1953, p. 432-434.

56 - DUSAN J. et BONNET J.

"Léprides érythémato-incinées : poussée nouvelle chez une hansénienne régulièrement traitée".

Marseille Med. 5-15 Sept. 1937, Vol. 74 n° 25-26, p. 205-208.

Trop. Dis. Bull. Août 1938, Vol. 35, n° 8, p. 549.

57 - Ensemble d'auteurs :

"Panel sur la réaction lépreuse".

Congrès International de la lèpre. Rio de Janeiro. Sao Paulo.

12 - 26 Sept. 1963.

58 - ERMAKOVA N.I.

"The histopathology of the reactive phase of lepromatous leprosy".

Int. J. of leprosy. Manille 1940. Avril-Juin. Vol. 8 n° 2, p. 159-166.

Trop. Dis. Bull. Janvier 1941. Vol. 38 n° 1, p. 25.

59 - ESCALONA E.

"La reacción leprosa".

Medicina. Mexico 25 août 1941, Vol. 21 n° 394. p. 365-377.

60 - FERNANDEZ J.M.M. et SCHUJMAN Salomon.

"El empleo de las anilinas en el tratamiento de la reacción leprosa".
Rev. leprologia da Sao Paulo (Brésil) Juin 1935, Vol. 2 n° 2, p. 79-85.

Trop. Dis. Bull. Vol. 32. n° 12, Déc. 1935, p. 869-870.

61 - FERNANDEZ J.M.M., APPEL A., DOUGHERTY E.

"Influence of hydrocortisone, cortisone and ACTH en the leprous reaction".

Int. Jl. Lep. 1954, Vol.22, p.129.

Mem. del VI Congr. Int. Lepr. Madrid 1953, p.448.

62 - FERNANDEZ J.M.M.

"Bacteriologia de la reaction leprosa. Investigacion del mycobacterium leprae en las lesiones cutaneas de reaccion leprosa".

Rev. Bras. leprology. Sao Paulo 1936, Mars. Vol.4 n°1, p.9-26.

Trop. Dis. Bull. Août 1936. Vol.33 n°8, p.607.

63 - FERNANDEZ J.M.M.

"El cuadro clinico de la reaction leprosa".

Semana med. 20 Mai 1937, Vol.44 n°20, p.1392-1403.

Trop. Dis. Bull. Déc. 1937, Vol.34 n°12, p.909.

64 - FERNANDEZ J.M.M.

"La reaccion leprosa tuberculoïde".

Rev. leprology. Brasil. Sao Paulo Déc.1937. Vol.5 n°4, p.419-463.

Trop. Dis. Bull. Avr.1938, Vol.35 n°4, p.289-290.

65 - FERNANDEZ J.M.M., CARBONI E. et TOMASSINO P.

"Tratamiento de la reaccion leprosa mediante transfusion de sangre de convalescientes de reaction".

Rev. Argentina Derm. Sifil. Juil.Déc.1947, Vol.31 n°3 - 4, p.493-503.

Trop. Dis. Bull. Nov.1948, Vol.45 n° 11, p.1012.

66 - FERON

"Notes sur le traitement des poussées aiguës de lèpre par les injections intraveineuses de gnacrine".

Bull. Soc. Path. Exot. 1933, 11 Octobre. Vol.26 n°8, p.981-987.

Trop. Dis. Bull. 1934 Avril. Vol.31 n° 4, p.262.

67 - FLOCH H. et DESTOMBES P.

"Manifestations cutanées et nerveuses de type réactionnel observées au cours du traitement sulfoné de la lèpre".

Institut Pasteur de la Guyane Française et du Territoire de l'Inini. Public. n° 192, Mai 1949, (10 pages).

Trop. Dis. Bull. Juin 1950, Vol.47 n°6, p.550.

68 - FLOCH H. et DESTOMBES P.

"Réactions léprotiques et traitements sulfonés".

Bull. Soc. Path. Exot. Oct.1950, p. 726-732.

69 - FLOCH H. et DESTOMBES P.

"Réaction léprotique et réaction tuberculoïde ulcéreuses.
Discussion des termes "lèpre lazarine" et "lèpre de Lucio".
Bull. Soc. Path. Exot. Déc. 1950, p.653-658.

70 - FLOCH H.

"Conduite à tenir dans les réactions lépreuses".
Bull. Soc. Path. Exot. Déc.1951, p.344-349.

71 - FLOCH H. et HORTH R.

"La vitaminothérapie B 1 dans la lèpre (névrites lépreuses).
Bull. Soc. Path. Exot. Juil.1952, p.262-267.

72 - FLOCH H. et SUREAU P.

"La vitaminothérapie K dans la lèpre".
Bull. Soc. Path. Exot. Juil.1953, p.631-637.

73 - FLOCH H. et SUREAU P.

"La pregnenolone dans les réactions et les iridocyclites
lépreuses".
Bull. Soc. Path. Exot. Juil.1953, p.638-643.

74 - FLOCH H. et MAILLOUX M.

"Sur les réactions lépreuses et leur pronostic".
Bull. Soc. Path. Exot. Nov.1956, p.867-871.

75 - FLOCH H.

"Sur la thérapeutique des réactions lépreuses par le trecator".
Bull. Soc. Path. Exot. 1966, Vol.59 n°5, p.745-752.

76 - GERMOND R.C.

"Treatment of lepra reaction and lepromatous ulcers by Antimony
and the asphenamides".
Int. Jl. Lep. Manille 1940, Vol.8 n°1, p.29-39.
Trop. Dis. Bull. Sept.1940, Vol.37 n°9, p.635.

77 - GREPPI J.

"Le lepro reazioni. Rassegna critica".
Minerva Dermatologica. 1961.

78 - GUILLAUMEU F.

"Réactions lépreuses provoquées par la vaccination jennérienne".
Bull. Soc. Path. Exot. 8 Févr.1939, Vol.32 n°2, p.129-134.
Trop. Dis. Bull. Juil.1939, Vol.36 n° 7, p.535.

79 - GUILLEN J. et IBARS A.

"Intens as lepra reacciones sobre un injerto cutaneo (over a skin graft)".

Rev. "Fontilles" Valencia. Janvier 1948, Vol.2 n° 1, p.27-29.
Trop. Dis. Bull. Vol.46 n°1, Janv.1949, p.48.

80 - GUILLOT C.F. et CAPURRO E.T.

"Reacciones lepromatosas tratadas con propionato de testosterona".

Prensa. Med. Argentina. 17 juin 1949, Vol.36 n°24, p.1122-1123.
Trop. Dis. Bull. Nov.1949, Vol.46 n° 11, p.1053.

81 - GUINTON S.R., TOLENTINO S.G., MABALAY M.C.

"Observations on erythema nodosum leprosum".

Int. Jl. of lepr. Vol. 31 n°1, Jan-Mars 1963, p.81 à 93.

82 - HARTER P. et Melle TRINH-THI-KIM-MONG-DON

"Formes escharrotiques d'E.N.L. et leurs relations avec le phénomène de Lucio".

Bull. Soc. Path. Exot. Nov.1962, p.993-1023.

83 - HARTER P.

"L'érythema nodosum leprosum de Murata".

Bull. Soc. Path. Exot. Mai-Juin 1965, Vol.58 n°3, p.335-400.

84 - HASTINGS R.C. et TRAUTMAN J.R.

"B 663 in lepromatous leprosy. Effects in erythema nodosum leprosum".

Lep. Rev. 1968, Vol.39 n°1, p.3 à 7.

85 - HEINEMANN H.

"Akute lepra-reaktion (Bericht eines krankheitsfalles mit Bemerkungen zum auftreten van lepra in Europa)."

Acta Tropica Bale 1949, Vol.6 n°3, p.268-269.

Trop. Dis. Bull. Mars 1950, Vol.47 n°3, p.248.

86 - HOMEN de MELLO P.

"Erythema nodosum leprosum e granuloma radiado de miescher".

Rev. Bras. de leprologia. Vol.30 n° 1 et 2, p.69 à 72,
Janvier à Juin 1962.

87 - HORAN J.S.

"Treatment of lepra reaction and acute neuritis and arthritis with new block and intravenous administration of procaine preliminary report".

Int. Jl. of leprosy. New-Orléans. Juil-Sept.1949, Vol.17 n°3, p.211-216.

Trop. Dis. Bull. Mai 1950, Vol.47 n°5 p.473.

88 - IGNATIO CHALA J.

"Reaccion leprosa y síndrome eritema nudoso y eritema polimorfo simultáneos con descamación eritrodermica generalizada".
Rev. Fac. Med. Bogotá. Nov. 1939, Vol.8 n°5, p.201-240.
Trop. Dis. Bull. Mai 1940, Vol.37 n°5, p.334.

89 - IGLESIA M.H.

"Tratamiento de la reacción lepromatosa con cortisona".
Memoria VI Congr. Int. de lepra. Madrid 1954.
Int. Jl. Lepr. 21 - 1953, p.580-581.

90 - INKAMP F.M.J.H.

"A treatment of corticosteroids. Dependent lepromatous patients in persistent E.N.L. A clinical evaluation of B 663".
Lep. Rev. 1968, Vol.39 n°3, p.119-125.

91 - INKAMP

"B663 et réaction lépreuse".
9è Congrès International de léprologie. Londres. Sept.1968,
XIV - 165.

92 - ISAKI et KON

Circonstances de survenue de l'E.N.L.
9è Congr. Inter. Lep. Londres. Sept.1968, XIV, 166.

93 - ISWARIAH V.

"Acute lepra reaction in course of thyroïde medication for obesity".
J. Med. Indian. Assoc. Décembre 1944, Vol.14 n°3, p.58.
Trop. Dis. Bull. Mai 1945, Vol.42 n°5, p.394.

94 - JOB, GIDE C.K., MACADEN

"Erythema nodosum leprosum".
Int. Jl. leprosy. Apr.Jun 1964, Vol.32 n°2, p.177-184.

95 - JOPLING W.H.

"Treatment of acute phases (reactional states) in lepromatous leprosy".
COCHRANE R.G. : Leprosy in theory and practice p.418 à 424.

96 - KAMP H., LEIKER D.L., FRENKEN J.H.

"The relation between the Lucio phenomenon and cutaneous allergic vasculitis".
Int. Jl. lep. Ap.June 1962, Vol.30 n°2, p.138 à 151.

- 97 - KARAT A.B.A., JOB S., FURNEN M.A.
"Acute exsudative arthritis in leprosy. Rheumatoid. Arthritis-like syndrome in association with E.N.L."
Br. Med. Jl. Sept.1967, Vol.23, p.770-772.
- 98 - KARAT A.B.A., JOB C.K. et KARAT S.
"E.N.L. in borderline leprosy. Report of a case".
Int. Jl. lep. 1967, Vol.35 n°1, p.17-24.
- 99 - KLEIN J.M.
"Le traitement de la lèpre par les sulfamides-retard".
Thèse de doctorat en médecine. Mars-Mai 1967.
- 100 - KUNDER S. et GHOSH S.
"Use of corticosteroids in persistant R L".
Bull. Calcutta Sch. Trop. Med. 1966, Vol.14 n°1, p.16-17.
- 101 - LANGUILLON J.
"La réaction lépreuse".
Med. Trop. Vol.25 n°2, Mars-Avril 1965, p.171-182.
- 102 - LANGUILLON J.
"La régression tuberculoïde dans la lèpre lépromateuse".
Bull. Soc. Path. Exot. Sept.Oct.1965, Tome 58 n°5, p.780 à 788.
- 103 - LANGUILLON J., PLAGNOL, GIRAudeau P.
"Traitement de la réaction lépreuse à type d'érythème noueux par le flagyl".
Bull. Soc. Path. Exot. 1966, Vol.59 n° 1 ,p.17-21.
- 104 - LANGUILLON J., PLAGNOL, GIRAudeau P.
"Insuffisance cortico-surrénale dans la lèpre lépromateuse".
Bull. Soc. Path. Exot. 1966, Vol.59 n°5, p.740-744.
- 105 - LANGUILLON J., KLEIN J.M., GIRAudeau P.
"Traitement de l'érythème noueux lépreux par la thalidomide".
Conf. Techn. O.C.C.G.E. - Bamako - Avril 1968.
- 106 - LANGUILLON J., KLEIN J.M.
"Traitement de l'érythème noueux lépreux par l'indométhacine".
Conf. Technique O.C.C.G.E. - Bamako - Avril 1968.
- 107 - LECHAT M.
"L'A.C.T.H. dans le traitement de l'orchite lépromateuse".
Ann. Endocr. 17 - 1956, 2, p.270-275.

108 - LECHAT M.

"Le traitement de la réaction lépreuse. Revue de la littérature et données actuelles".
Maroc Méd. 36 (390), p.1039-1062, 1957 (158 réf.).

109 - MACADEN V.P.

"Diphenyl thiourea in the treatment of patients with recurrent lepra reactions".
Lep. Rev. Apr.1963, Vol.XXXIV n°2, p.73-79.

110 - Mc LEOD et AVERY

J. Exper. Med. 73, p.191-200, 1941.

111 - Mc KENZIE Alan

"Fatalitis following the administration of intraveinuous tartar-
emetic".
Transc. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1932, 31 Mars. Vol.25 n°5,
p.407-410.
Trop. Dis. Bull. 1933, Vol.30 n°1, p.43.

112 - MALABAY, HELWIG M.C., TOLENTINO E.B., BINFORD J.G.

"The histopathology and histochemistry of E.N.L.".
Int. Jl. Lepr. Jan. Mar. 1966. Vol.33 n°1, p.28-49.

113 - MAREFFE H.

"Erythème noueux chez une lépreuse en cours de traitement".
Bull. Soc. Path. Exot. Nov.1928. P.737-741.

114 - MARKIANOS J.

"La bacillémie et la fièvre lépreuse".
Ann. Dermat. Syphil. 7 Mars 1933, Vol.4 n°3, p.220-229.
Trop. Dis. Bull. Janv.1934, Vol.31 n°1, p.6.

115 - MAGALHAES M.J.C., BARBOSA A., BASTO P.M.

"Terapeutica das reacções leprosa com ACTH y cortisona".
1955, J. Med. Porto. 27 - 419.

116 - MATOS et ALONSO

"Sur l'effet de la thalidomide sur la réaction lépreuse".
9è Congr. Inter. Lepr. Londres. Sept.1968, XIV - 172.

117 - MELAMED A.J.

"Pathogenia de la lepra. reaccion lepromatosa leprologia".
Buenos Aires 1, n° 2, Jul. Déc.1956, p.167-173.

118 - MELAMED A.J.

"Fenomenos vascularis en la reaccion leprosa".
Med. panamericana 9 - 1957, 455-466.

119 - MELAMED A.J.

"El proteinograma seriado en la reaccion leprosa tratada con
hormonas antiflogistica".
Leprologia 3 - 1958, p.57-67.

120 - MELAMED A.J. et JONQUIERES E.D.L.

"Factores que modifican la actividad de los capilares en la
reaccion leprosa. Suggestiones para la terapeutica dermatologica".
Sem. Med. 114, 1959, 370-376.

121 - MELAMED J.A., SIMUNJIVICH I., GANAPOL J.

"Dexamethasone en la lepra reaccional - clinica proteinogramas
y permeabilidades capilar".
Rev. Assoc. Med. Argentina. 73, 1959, 458-466.

122 - MELAMED A.J.

"La reaccion leprosa".
Med. panamericana 12 - 1959, 55-74.
Int. Jl. Lep. 1960, Vol.28, p.1 - 87.

123 - MELAMED A.J.

"Etat actuel du traitement de la réaction lépreuse".
Lep. VI - Janv. Juin 1961, Buenos Aires p.61-75.

124 - MELAMED A.J., FIOL H., BRUSCO C.M.

"Reaccion leprosa y síndrome general de adaptation".
Third panamericana lep. Conf. T. I, p.146.

125 - MELSON

"A case of lepra reaction treated with cortrophine".
Int. Jl. Lep. 1952, 20 - 2, p.195-200.

126 - MENDES G. et GRIECO V.

"Interpretacao de reacao leprotica mas relacoes com a para
alergia".
Rev. Bras. leprolog. Sao Paulo. 1936, Vol.4 n° spécial p.1-25.
Trop. Dis. Bull. Vol.34 n°8, Août 1937, p.609.

127 - MERALEN F.P. et RIOU M.

"Résultats favorables d'un an d'essai de dérivés vitaminiques K
dans la lèpre".
Bull. Soc. Path. Exot. Juil.1953, p.741-748.

128 - MERKLEN F.P. et RIOU M.N.

"A propos du traitement des réactions lépreuses par la cortisone.
Les risques d'une corticothérapie prolongée".
Bull. Soc. Franc. Syph. 1956, 63, p.46-49.

129 - MIRANDA R.N.

"A proposito de um caso de manifestacao aguda da lepra".
Rev. Bras. de leprologia. Vol.29 n°1, p.3 à 12. Mars 1961.

130 - MOM A.M.

"Benadryl en la reaccion leprosa lepromatosa y en la sensibiliza-
cion sulfonica".
Rev. Argentina Dermatosisifilogia. Juin 1947. Vol.31 n°2, p.188-191.
Trop. Dis. Bull. Dermatosifilogia. Décem.1947. Vol.44 n°12, p.1074.

131 - MONTEL M.L.R.

"Deux cas de réactions lépreuses, aiguës, fébriles, traitées
respectivement par le bleu de méthylène et l'émétique".
Bull. Soc. Path. Exot. Déc.1947, p.312-318.

132 - MONTESTRUC E.

"La cortisone dans le traitement des réactions lépreuses".
Bull. Soc. Path. Exot. Déc.1954, p.848 à 856.

133 - MONTESTRUC E.

"Les réactions lépreuses : leur traitement par corticothérapie
prolongée".
Bull. Soc. Path. Exot. Oct.1955. p.631-635.

134 - MONTESTRUC E.

"La "C Reactive Protéin" dans l'infection lépreuse".
Bull. Soc. Path. Exot. Oct. 1959, n°5, p.561-564.

135 - MONTESTRUC E.

"The C Reactive Protein in the serum of lepromatous case in
lepra réaction".
Int. Jl. Leprosy. Avr-Juin 1960, Vol.28 n°2 p.140 à 143.

136 - MONTESTRUC E., PAPA F. et HERMANTIN G.

"Les examens biologiques des états inflammatoires en pratique
biologique, plus particulièrement dans les réactions lépreuses".
Bull. Soc. Path. Exot. Janv.1962, p.16-19.

137 - MONTESTRUC E.

"Les transformations tuberculoïdes dans la lèpre lépromateuse".
Bull. Soc. Path. Exot. 1962, 984.

138 - MOSCHELLA, BELL S.L., TRAUTMAN W.R.

"The indirect basophil test in erythema nodosum leprosum".
Int. Jl. Lep. Janv.Mar.1966, Vol.34 n°1, p.39 à 41.

139 - MOSCHELLA S.L.

"Lepra reaction with necrotizing skin lesions. A report of six cases".
Arch. Derm. 1967, Vol.95 n°6, p.565-575.

140 - MUIR

"Lepra reaction and general adaptation syndrome".
Lep. Rev. 23 (4), 1962 Oct., p.240-251.

141 - MUKERJEE N., KUNDU S. and GHOSH S.

"Chloroquine for reactions in leprosy".
Int. Jl. of Lep. Apr.June 1963, Vol.31 n°2, p.178-182.

142 - MURATA M.

"Veber erythema nodosum leprosum".
Jap. z, für. Dermat. u. Urol. 1912, Vol.12, p.1013-1051.

143 - MARQUEZ et APRONOLLER

"Au sujet de l'action de la thalidomide sur la réaction lépreuse".
9è Congr. Inter. Leprol. Londres. 1968, XIV - 161 - A.

144 - NAVALKAR R.G.

"Immunité dans la lèpre".
9è Congr. Int. Lepr. Londres 1968, VIII, 97.

145 - NETTO L.S.

"Thalidomide in lepra reaction".
Revta. Bras. Med. 1967, Vol.24 n°9, p.760-763.

146 - NICHOLAS C.J.

"La cortisone dans les complications de la lèpre".
West. Int. M. J. 1956, 5, n°3, p.196-200.
Trop. Dis. Bull. Avril 1957, p.442.

147 - NOLASCO J.O.

"The lepromin test in lepra reaction".
Int. Jl. of lepra syn Manille Avr. Juin 1940, Vol.8 n°2,
p.151-158.
Trop. Dis. Bull. Janvier 1941 Vol.38 n°1, p.25.

148 - NOLASCO J.O.

"The lepromin test in lepra reaction II".
Int. Jl. of leprosy. Manille. Juillet-Sept. 1940, Vol. 8 n°3,
p. 285 à 298.
Trop. Dis. Bull. Avril 1941, Vol. 38 n°4, p. 220.

149 - OLIVERA S. de, et MAGARAO M.F.

"Tratamiento de reaçao leprotica con antialergicas".
Rev. Brasileira Med. 12, 1955, p. 380-383.

150 - OPROMOLLA, LIMA D.V.A., MARQUES.

"Thalidomide in the acute crisis of leprosy".
Rio de Janeiro, Apr. 1966, Vol. 69 n°4, p. 824-844.

151 - PENNEK J.

"Essai de traitement de la réaction lépreuse par l'acétate de
delta-S-pregnenolone".
Bull. Soc. Path. Exot. Nov. 1953, p. 889-899.

152 - PESCHOWSKY J.W.

"Veber reaktionen bei lepra".
Arch. Für Schiffs und trop. hyg. Mars 1934, Vol. 38 n°3, p. 112-118.
Trop. Dis. Bull. Août 1934, Vol. 31 n°8, p. 552-553.

153 - PETTIT J.H.S. et WATER M.F.R.

"The etiology of ENL".
Int. Jl. Lep. 1967, Vol. 35 n°1, p. 1 à 10.

154 - PETTIT J.H.S.

"The treatment of E.N.L. with B 663 - Controlled study".
Int. Jl. Leprosy 1967, Vol. 35 n°1, p. 11-16.

155 - PHAM VAN QUANG

"Traitement des réactions lépreuses par la cortisone".
Th. Saigon 1961, n°373 - 67.

156 - POGGE R.C. et Sr. ROSS Hilary

"Erythema nodosum in leprosy. A study of the pathogenesis with
reference to carbohydrate metabolism".
Int. Jl. of leprosy. Cleveland Ohio. Déc. 1946, Vol. 14, p. 49-54.
Trop. Dis. Bull. Juin 1947, Vol. 44 n°6, p. 393.

157 - del POZO E.C. et GONZALES OCHOA A.

"Two cases of prevention and treatment of lepra reaction by
cortisone".
J. Int. Dermat. 18. 1952, p. 423-424.

158 - PRIETO LORENZO A.P.

"Traitement de la lèpre reaccion por el ACTH y cortisone".
Med. Col. 1950, 27, p.227-250.

159 - PRIETO LORENZO A.

"Notre expérience dans le traitement de la névrite lépreuse".
La Méd. Colo. 1956, Vol.27 n°6, p.542-560.
Trop. Dis. Bull. Nov.1956, p.352.

160 - PROENCA N.

"Symptomatic treatment of RL by hydroxychloroquine sulfate".
Revta Bras. Lep. 1965, Vol.33 n°1 - 4, p.35-44.

161 - QUERANGAL des ESSARTS J. et LEFROU G.

"Note sur le diagnostic différentiel entre les nodules
élémentaires lépreux et tuberculeux dans les lésions cutanées".
Bull. Soc. Path. Exot. Oct.1934, p.706-709.

162 - RABSON A.S.

"C réactive protein in serum of patients with leprosy".
Internat. Jl. of leprosy 23 (2) p.155-161, 1955.

163 - RADNA R.

"Sur le traitement de la réaction lépreuse".
Ann. Soc. Belge Med. Trop. 30 juin 1939, Vol.19 n°2, p.227-233.
Trop. Dis. Bull. janv.1940, Vol.37 n°1, p.47.

164 - RAMANEJAM et RAMER G.

"Smallpox vaccination and acute exacerbation of leprosy".
Lep. in India. 1966 janv. Vol.38 n°1, p.3 à 9.

165 - REIDAR SHOYEN et MELSON

"Case of lepra reaction treated with corticotrophine".
Int. Jl. Lep. Apr.June 1952, 20, p.195-200.

166 - REICH C.V., TOLENTINO J.G.

"The relation ship of C reactive protein levels in lepromatous
leprosy to E.N.L.".
Int. Jl. lep. 1967, Vol.35 n°4, Pt 1, p.470-476.

167 - REISS F.

"Erythema nodosum leproticum".
Chinese Med. J. Sept.1937, Vol.52 n°3, p.367-376.
Int. Jl. Lep. Manille. O.J. Déc.1937, Vol.5 n°4, p.427-432.
Trop. Dis. Bull. Août 1938, Vol.35 n°8, p.549.

- 168 - REYES E., FARRIENTOS E., RODRIGUEZ J.J., CARRANZA AMAYA A. et PERALTA R.

"Severe reaction resembling therapeutic shock in leprosy following administration of "diasone".

Arch. Derm. Sifil. 1949, janv. Vol.59 n°1, p.118-119.

Trop. Dis. Bull. Juillet 1949, Vol. 46 n°7, p.639-640.

- 169 - RIDLEY D.S.

"A bacteriologic study of erythema nodosum leprosum".

Int. Jl. Lep. Jul.Sept.1960. Vol.28 n°3, p.129-133.

- 170 - RIDLEY D.S. and WISE M.J.

"Reaction of the dermis in leprosy".

Int. Jl. of lepr. Jan. Mar.1964. Vol.32 n°1, p.24 à 36.

- 171 - ROCHE M., CONVIT J., MEDINA J.A. et BLOMENFIELD E.

"The effects of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in lepromatous lepra reaction".

Int. J. Lep. 1951, 19 - 7, p.137.

- 172 - ROCHE M., CONVIT J., MEDINA J.A. et BLOMENFIELD E.

"A.C.T.H. in lepromatous lepra reaction".

2è Conf. Clin. sur l'ACTH. 2 vol Churchill Ed. Londres 1951,

Vol.2 p.441.

- 173 - RODRIGUEZ

"The acute infiltration reaction of lepromatous leprosy".

Int. Jl. Leprosy. 1955. Vol.23.

- 174 - RODRIGUEZ

"Pseudo exacerbation and borderline cases".

Int. Jl. Leprosy. 1955. Vol.28, n°95.

- 175 - ROLLIER et REBOUL

"Traitement de 6 cas de lèpre lépromateuse par la D.cyclosérine".

Maroc Médical 1957, 1129.

- 176 - ROLLIER A.

"Essai de traitement des réactions lépreuses par l'histoglobine".

Casablanca 1963.

- 177 - ROLLIER A. et ROLLIER M.

"L'érythème noueux lépreux. Etude analytique et essai pathogénique".

Ann. Soc. Belge Méd. Trop. 44 (1), p.147-160, 1964.

178 - ROSS H., BUTLER C.F. et LAUKAITIS R.B.

"C reactive protein in leprosy".

Internat. J. Leprosy, 27 (2), p.129-133, 1959.

179 - da ROSA A.F.

"Reacco leprotica".

Rev. Bras. Leprol. Sao Paulo. Mars 1938, Vol.6 n°1, p.1 à 13.

Trop. Dis. Bull. Août 1938, Vol.35 n°8, p.550- 551.

180 - ROSS (Sister Hilary), BUTLER C.F. and LAUKAITIS R.B.

"C reactive proteins in the sera of patients with leprosy".

Int. Jl. Lep. Avr.Juin 1952, Vol.27 n°2, p.129-133.

181 - ROSTOLL et de las AGUAS

"Thalidomide et réaction lépreuse".

9è Congr. Int. Lepr. Londres. Sept.1968, XIV - 180.

182 - ROTBERG A.

"Tratamento da reacao leprotica pelo cawao por via endoveinosa".

Rev. Bras. Leprol. Sao Paulo 1936, n° spécial Vol.4 p.163-173.

Trop. Dis. Bull. Août 1937, Vol.34 n°8 p.612-613.

183 - ROY A.T. et RAO G.R.

"Fluorescéine in lepra reaction".

Int. Med. Gazette. Janv.1936, Vol.71 n°1 p.25-28 et,

Trop. Dis. Bull. Août 1936. Vol.33 n°8 p.611-612.

184 - RUBIO B.

"B 663 et réaction lépreuse".

9è Congr. Int. Lep. Londres. XIV - 175, Sept.1968.

185 - SAMPAIO S., SOUZA LIMA L de et NAHAS L.

"Corticotrophin (A.C.T.H.) in the treatment of lepra reaction".

Arch. Derm. et Syph. 65 - 1952 - 5, p.617-619.

186 - SAUL A. and SEGURA N.

"Lepra reaction its relation with fragmentation of mycobacterium leprae under sulfone therapy".

Int. Jl. of Lep. Jan- March 1966, Vol.34 n°1, p.17-22.

187 - SCHULTZ E.J. et WALKSON

"The treatment of lepromatous leprosy and Erythema nodosum leprosum with leprostatic drugs".

Lep. Rev. 1967, Vol.38 n°4, p.221-223.

188 - SCHULTZ

9è Congr. Int. Leprol. Londres. Sept.1968, XIV - 173.

189 - SCHUJMAN S.

"Tuberculoïd lepra reaction".

J. of lep. Manille. Janv.Mars 1937, Vol.5 n°1 p.77-86.

Rev. Argentina Derm. Sifil. 1935. Vol.19 p.411-435

Trop. Dis. Bull. Vol.34 n°8. Août 1937, p.605-606.

190 - SCHUJMAN S.

"Influencia benefica de la reaction leprosa en la evolution de los casas lepromatoses".

Rev. Argentina Derm. Sifil. juil.déc.1947, Vol.31 n°3-4, p.502-512.

Trop. Dis. Bull. Nov.1948, Vol.45, n°11, p.1010-1011.

191 - SHESKIN J.

"Influencia de la thalidomida en la reaccion leprosa".

Separato de la reviste dermatologia Venezolana.

Vol. IV n°3 et 4.

192 - SHESKIN J.

"Further observation with thalidomide in lepra reactions".

Lep. Rev. Vol.36 n°4, Oct.1965, p.183-187.

193 - SHESKIN J. et CONVIT J.

"Therapie der lepra. Reaction mit Thalidomid (eine Doppelblind studi).

Universitäts krankenhaus. Jerusalem. Déc.1966. 548/49.

Sanderdruck, aus "Der Hantarzt", 17 jahnang, 12 Heft.

194 - SHESKIN J.

"Thalidomide in treatment of lepra reaction".

Int. Jl. lepr. Mai-Juin 1965, Vol.6 n°3, p.303-306.

195 - SILVA C. et TUMA M.

"Réaction lépreuse et hormones corticostéroïdes".

Bull. Sew. Nac. Lepro. Rio de Janeiro. 1959, 18, p.24-32.

196 - SINGH I., SRIVASTAVA M.C., ANAD L.C.

"The anti-inflammatory effect of indomethacin in lepromatous leprosy".

Lep. Rev. 1968, Vol.39 n°3, p.127-133.

197 - SOETPO M.

"Een atypisch beloop der lepra - Reaktie" (atypical lepra reaction)

Geneesk tijdsche v. Nederl. Indie. 26 Nov.1940, Vol.80 n°48, p.2801-2808.

Trop. Dis. Bull. Août 1941, Vol.38 n°8, p.64.

198 - SOTO M.C.

"A reacao leprotica de vista ocular".
Rev. Brasil. Leprolog. Sao Paulo. Juin 1949, Vol.17, n°2, p.75-80.
Trop. Dis. Bull. Mars 1950, Vol.47, n°3, p.248.

199 - SOUZA ARAUJO H.C. de.

"Efficacia de "Cortene" na reacao leprotica causada pela sulfonas".
Brasil. Médica. 1953, Vol.67, p.83-87.

200 - SOUZA LIMA L. et de SOUZA P.R.

"Pseudo exacerbation of leprosy due to the diaminodiphenyl sulfones".
Int. Jl. of leprosy. New-Orléans Janv-Juin 1949, Vol.17 n°1 - 2, p. 19-21.
Trop. Dis. Bull. Avril 1950, Vol.47, n°4, p.373-374.

201 - de SOUZA-LIMA L.

"Conceito actual de reacao leprotica".
Rev. Bras. leprologia. Sao Paulo. Sept.1949, Vol.17 n°3, p.131-156.
Trop. Dis. Bull. Vol.47 n°6, Juin 1950, p.547.

202 - SOUZA-LIMA

"The pseudo exacerbation reactional state of leprosy".
Int. Jl. Leprosy. 1955, 429.

203 - SPADA C. et PIRASTU A.

"A proposito di reazione leprosa".
Rassegne med. Sarda 1955, p.167-258.

204 - STEIN A.A.

"Lepra reaction and meteorotropism".
Int. Jl. of lepr. Manille Avr.Juin 1935, Vol.3 n°2, p.137-152.
Trop. Dis. Bull. 1935, Vol.32 n°12, Déc.1935, p.867-868.

205 - STEIN A.A.

"Zur morphologie der leprareaktion".
Int. Jl. Lepr. Manille. Juin 1939, Vol.7 n°2, p.149-160.
Trop. Dis. Bull. Janv.1940, Vol.37 n° 1 p.38.

206 - STEIN A.A.

"Zur morphologie der lepra Reaktion II".
Int. Jl. leprosy. Juil.Sept.1939, Vol.7, n°3, p.341-348.
Trop. Dis. Bull. Mai 1940, Vol.37, n°5, p.334.

207 - STEPANOV V.I.

"Traitement des névrites aiguës chez les lépreux par l'hormone adrénocorticotrope".
Dorn. Treat. p.lepra. 1957, p.99-101.
Abstract of soviet Med. 1959, Vol.3 n°2, p.598.

208 - SUSMAN I.A.

"Observations cliniques d'érythéma nodosum leprosum".
Le. Rev. 1958, Vol. 29, n°4, p.229-231.

209 - SUTTLEWORTH J.S.

"Etudes cliniques sur l'emploi de la cortisone dans les phases réactionnelles de la lèpre".
Int. V. lep. New-Orléans 1956, Apr.June. Vol.24, n°2, p.129-137.

210 - TABANI C.G. et HERNANDEZ V.

"La triamcinolone dans le traitement de la réaction lépreuse".
Rev. Fontilles. Alicante 1958, Vol.4 n°6, 481-488.
Trop. Dis. Bull. Août 1959, p.844.

211 - TAJIRI

"Histopathological studies on acute infiltration of lepromatous leprosy".
Hifu - Hingo Ki-Zarski, 1931, 41, 3.

212 - TAJIRI

"The acute infiltration of leprosy".
Int. Jl. Leprosy, 1955, Vol. 23 n°270.

213 - TANCREDO A. FURTARDO

"The Lucio-Abarado form of leprosy, a case observed in Brasil".
Int. Jl. lep. Avr.Juin 1959, Vol.27, n°2, p.110-114.

214 - TARABINI, CASTELLANI G.

"The use of E. aminocaproïque acid in treatment of R.L.".
Revta leprol. Fontilles, 1967, Vol 6 n°8, p.745-749.

215 - TEICMANN G.O.

"A study of lepra reactions".
Lep. Review. Juil.1949, Vol.20, n°3, p.89-94.
Trop. Dis. Bull. Vol.47 n°1, Janv.1950.

216 - TERCENCIO de las AGUAS

"La prednisone dans les phases aiguës de lèpre".
Rev. Fontilles. Valencia 1957, Vol.4 n°4, p.203-212.

217 - TERCENCIO J.et TABANI CASTELLANI J.

"Dexamethazone in the treatment of lepra reaction".
Leprosy abstract. Vol.10 n°4, Déc.1960, It 20 p.26.

218 - TERCENCIO de las AGUAS J.

"Tratamiento de las lepro reacciones con el dimitilisopropilazuleno".
Revista de leprologia. Fontilles. 1960, Vol.5 n°1, p.37.

219 - TERCENCIO de las AGUAS

"El A.C.T.H. y las corticosteroides en la lepra".
Rev. Fontilles. Alicante 1961. Vol.5, n° 3, p.249-258.

220 - TERCENCIO de las AGUAS J. et CONTRERAS DUENIAS

"First results of the treatment of lepra reaction with thalidomide".
Rev. Fontilles. Alicante. 1966, Janv.June. Vol.6 n°5, p.449-456.

221 - TERCENCIO de las AGUAS J. et CONTRERAS DUENAS

"The treatment of erythema nodosum leprosum with thalidomide".
Rev. leprol. Fontilles. 1967, Vol.6, n°7, p.587 à 602.

222 - THANGARAJ R.H. et THAGARAT S.

"Le traitement de la névrite lépreuse aiguë par hyalase et corti-
sone".
Lep. Rev. 1960, Vol.31, n°4, p.295-299.

223 - THIRD PANAMERICAN LEPROSY CONFERENCE

Held in Buenos Aires. Derm.
Int. Jl. Lep. Apr.June 1952, p.20-22.

224 - TISSEUL J.

"Au sujet d'un cas de léprides à forme d'érythème noueux".
Bull. Soc. Path. Exot. Mai 1931, p.366 et suiv.

225 - TISSEUL J.

"Contribution à l'étude de la réaction lépreuse".
Bull. Soc. Path. Exot. 8 juin 1938, Vol.31 n°6 p.465-468.
Trop. Dis. Bull. Déc.1938, Vol.35, n°12, p.891.

226 - TISSEUL J.

"Au sujet du traitement de la réaction lépreuse par le bleu de
méthylène et par l'émétique".
Bull. Soc. Path. Exot. 1948, Vol.41 n°7-8, p.445-447.
Trop. Dis. Bull. Fév.1949, Vol.46, n°2, p.149.

227 - TUNK J.L.

"Au sujet de l'immunité dans la lèpre".
9è Congrès International de la lèpre. Londres. Sept.1968,
XII - 141.

228 - VALENTE E.C. et BECHELLI L.M.

"O azul de metileno no tratamento das reacções leprosas".
Rev. Leprologia de Sao Paulo, 1935, n° spécial, p.44-53.
Trop. Dis. Bull. Vol.35, n° 4, Avril 1966, p.313-314.

229 - VALETTE A.

"Antihistaminiques et réaction lépreuse".
Bull. Soc. Path. Exot. Avr. 1957, p.200-203.

230 - WADE H.W.

"Tuberculoïd changes in leprosy II. Lepa reaction in tuberculoïd leprosy".
Int. Jl. of lep. Manille 1934, Août-Oct. Vol.2, n°3, p.279-92.
Trop. Dis. Bull. Mai 1935, Vol.32, n°5, p.336.

231 - WADE

"A Tuberculoïde like reaction in lepromatous leprosy, a reactional reversal phenomenon".
Int. Jl. leprosy. 1955, Vol. 23-443.

232 - WADE

"A note of the less familiar formes of leprosy".
Leprosy in India. 1956, Vol.28, n°41.

233 - WARREN A.G.

"A preliminary report on the use of B 663 in the treatment of chinese leprosy patients with chronic reaction".
Lep. Rev. 1968, Vol.39, n°2, p.61-66.

234 - WOLCOTT R.R.

"Erythema nodosum in leprosy".
Int. Jl. of leprosy. Cleveland Ohio. oct.déc.1947, Vol.15, n° 4, p.380-388.
Trop. Dis. Bull. Juillet 1948, Vol.45, n°7, p.613-614.

235 - YAMASAKI E.

"Yeber pemphigus leprosus".
Japanese Med. Jl. Derm. Urol. 15 nov.1937, Vol.42, suppl.n°4, p.269-273.
Trop. Dis. Bull. Août 1938, Vol.35, n°8 p.549.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	I
SIGNES CLINIQUES	3
SIGNES BIOLOGIQUES	12
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	17
PATHOGENIE	27
THERAPEUTIQUE	42
CONCLUSION	71

